



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} A61K 31/4375; C07D 471/04; C07D 207/04 (13) B



1-0051847

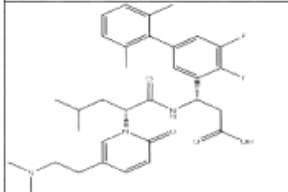
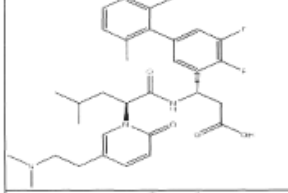
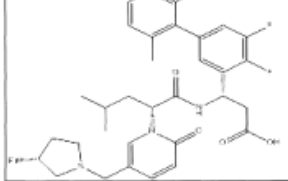
(21) 1-2022-02943 (22) 16/10/2020
(86) PCT/US2020/055986 16/10/2020 (87) WO/2021/076890 22/04/2021
(30) 62/916,062 16/10/2019 US
(45) 25/09/2025 450 (43) 25/10/2022 415A
(73) Morphic Therapeutic, Inc. (US)
35 Gatehouse Drive, A2 Waltham, Massachusetts 02451, United States of America
(72) Matthew G. BURSAVICH (US); Dan CUI (US); James E. DOWLING (US);
Kristopher N. HAHN (US); Bryce A. HARRISON (US); Fu-Yang LIN (US); Blaise
S. LIPPA (US); Bruce N. ROGERS (US); Dawn M. TROAST (US); Cheng ZHONG
(CN); Kyle D. KONZE (US); Aleksey I. GERASYUTO (US); Byungchan KIM
(US); Salma RAFI (US); Tyler DAY (CA); Eugene HICKEY (US); Evelyne
HOUANG (FR); Robert ZAHLER (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

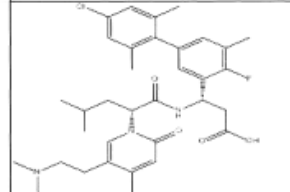
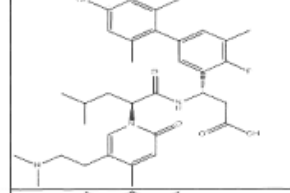
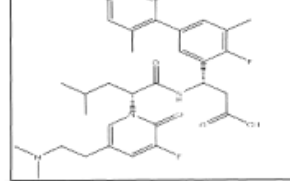
(54) HỢP CHẤT ĐỀ ỨC CHẾ INTEGRIN A4B7 Ở NGƯỜI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-02943

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất đối kháng phân tử nhỏ của integrin $\alpha_4\beta_7$ ở người, và dược phẩm chứa các hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính.

FIG. 1

Các hợp chất	$\alpha 4 \beta 7$ FP Mn.CP.Ec to (IC ₅₀) [nM]	$\alpha 4 \beta 7$ LBA Mn.CP.8 866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	A	A
	B	B
	C	C

Các hợp chất	$\alpha 4 \beta 7$ FP Mn.CP. Eclo (IC ₅₀) [nM]	$\alpha 4 \beta 7$ LBA Mn.CP.8 866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	D	D
	E	E
	F	F

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới và các phương pháp liên quan hữu dụng trong việc ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$. Các hợp chất và các phương pháp được bộc lộ ở trong bản mô tả này có thể áp dụng cho việc phát triển thuốc điều trị các tình trạng qua trung gian integrin $\alpha_4\beta_7$, chẳng hạn như bệnh viêm ruột (IBD-inflammatory bowel disease), viêm loét đại tràng (UC-ulcerative colitis), và bệnh Crohn (CD-Crohn's disease).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Integrin là các thụ thể bề mặt tế bào dị dime α/β được liên kết không cộng hóa trị liên quan đến nhiều quá trình của tế bào. Sự biểu hiện khác biệt của các integrin có thể điều chỉnh các đặc tính kết dính của tế bào, cho phép các quần thể bạch cầu khác nhau được tuyển chọn đến các cơ quan cụ thể để đáp ứng với các tín hiệu viêm khác nhau. Các integrin α_4 , bao gồm $\alpha_4\beta_7$, đóng một vai trò trong việc di chuyển của tế bào lympho khắp đường tiêu hóa. Chúng được biểu hiện trên hầu hết các bạch cầu, bao gồm cả tế bào lympho B và T, nơi chúng làm trung gian kết dính tế bào thông qua liên kết chọn lọc với phối tử chính của nó, phân tử kết dính tế bào số mang addressin niêm mạc (MAdCAM). Tế bào lympho T nhớ biểu hiện integrin $\alpha_4\beta_7$ ưu tiên di chuyển vào đường tiêu hóa thông qua bám dính chắc chắn vào phân tử dính tế bào số mang addressin niêm mạc 1 (MAdCAM-1).

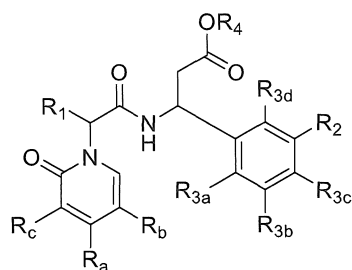
Các chất ức chế tương tác integrin-phối tử cụ thể đã được sử dụng để điều trị các bệnh khác nhau. Ví dụ, kháng thể đơn dòng có ái lực liên kết cao với $\alpha_4\beta_7$ đã cho thấy lợi ích điều trị đối với các bệnh tự viêm/tự miễn đường tiêu hóa, chẳng hạn như bệnh Crohn, và viêm loét đại tràng. Tuy nhiên, những liệu pháp này cũng có những đặc tính không mong muốn nhất định đối với bệnh nhân. Chất ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$ kháng thể đơn dòng được dùng theo đường tiêm, có thời gian bán hủy dài mà không có khả năng thay đổi nhanh chóng mức phơi nhiễm và hoạt tính giảm do sự hình thành kháng thể kháng thuốc. Các liệu pháp kháng thể đơn dòng có thể khó sản xuất so với các liệu pháp phân

tử nhỏ. Ngoài ra, một số liệu pháp mà ức chế $\alpha_4\beta_7$ cũng đã gây trở ngại cho các tương tác của phối tử- integrin $\alpha_4\beta_1$, từ đó dẫn đến các tác dụng phụ nguy hiểm cho bệnh nhân. Hoạt động tại integrin $\alpha_4\beta_1$ có liên quan đến sự xuất hiện của bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML), một bệnh nhiễm trùng não tiến triển và đe dọa đến tính mạng, ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch.

Vẫn còn nhu cầu y tế về một chất ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$ dùng theo đường miệng an toàn và hiệu quả như một thành phần bổ sung quan trọng thuộc trị liệu cho các tình trạng qua trung gian integrin $\alpha_4\beta_7$, chẳng hạn như bệnh viêm ruột (IBD), viêm loét đại tràng (UC) và bệnh Crohn (CD).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



(I)

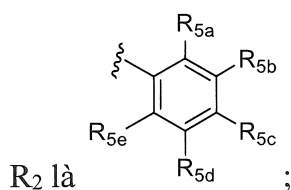
trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CN$, $-OCF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkoxy được thế hoặc không được thế, $-CH_2CF_3$, và $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$

được thế hoặc không được thế; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N}-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_4) -alkylen- (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, -OCF₃, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, -OCF₃ -CN, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, và $-(C_1-C_4)$ -alkoxy;

R_4 là H, (C_1-C_4) -alkyl hoặc được thế hoặc không được thế;

R_{5a} , và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl hydroxyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, và (C_1-C_4) -alkoxy; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy;

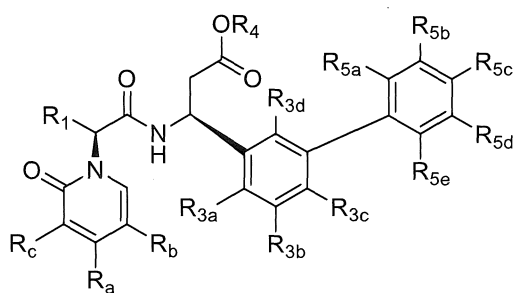
hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một số khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất trong đó một và chỉ một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; R_1 là (C_1-C_6) alkyl (ví dụ, isobutyl); R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_4) -alkyl (ví dụ, metyl), halogenua (ví dụ, F hoặc Cl), CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$, với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H; và R_4 là H.

Trong một số ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất trong đó một và chỉ một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; R_x và R_y độc lập đều là (C_1-C_6) -alkyl không được thế (ví dụ, metyl) hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế; R_1 là (C_1-C_6) alkyl không được thế (ví dụ, isobutyl); R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_4) -alkyl không được thế (ví dụ, metyl, etyl, ...), halogenua (ví dụ, F hoặc Cl), CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$, với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H; R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm: H, F, Cl, hydroxyl, (C_1-C_4) -alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, metyl), (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, xyclopropyl), (C_1-C_4) -alkoxy (ví dụ, methoxy); R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl), (C_1-C_4) -alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, metyl), và hydroxyl; và R_4 là H. Trong một số ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và/hoặc công thức (Ib) có thể là hợp chất trong đó một và chỉ một trong số R_a , R_b , và R_c được thế hoặc không được thế $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$; R_x và R_y độc lập đều là metyl không được thế hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế; R_1 là isobutyl; R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkyl không được thế (ví dụ, metyl), halogenua (ví dụ, F hoặc Cl), CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$, R_{3c} và R_{3d} đều là H; và R_4 là H. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và/hoặc công thức (Ib) có thể là hợp chất trong đó

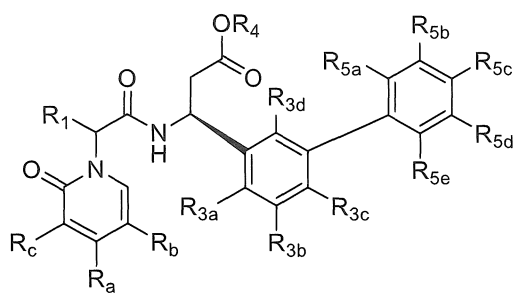
R_1 là isobutyl; R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm không được thế (C_1 - C_4)-alkyl (ví dụ, metyl), halogenua (ví dụ, F hoặc Cl), CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$, R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_4 là H; và R_{5a} , và R_{5e} đều là (C_1 - C_4)-alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, metyl). Hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất trong đó một và chỉ một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; R_x và R_y độc lập đều là metyl không được thế hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 4-6 phần tử được thế tùy chọn với halogenua (ví dụ, F); R_1 là isobutyl; R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm (C_1 - C_4)-alkyl (ví dụ, metyl) không được thế, halogenua (ví dụ, F hoặc Cl), CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$, R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_4 là H; R_{5a} , và R_{5e} đều là (C_1 - C_4)-alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, metyl), và R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} đều được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua (ví dụ, F, Cl), CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1 - C_5)-alkyl, hydroxyl, và (C_1 - C_4)-alkoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh tự viêm/tự miễn, chẳng hạn như bệnh Crohn, và viêm loét đại tràng; bao gồm bước: dùng cho đối tượng cần dùng một lượng có hiệu quả trị liệu của bất kỳ một trong số các hợp chất được mô tả ở trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó R_a , R_b , R_c , R_1 , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , R_{5e} , và R_4 trong công thức (Ia) đều được định nghĩa độc lập như trên đối với công thức (I).



(Ib)

hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó R_a , R_b , R_c , R_1 , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , R_{5e} , và R_4 trong công thức (Ia) đều được định nghĩa độc lập như trên đối với công thức (I).

Các phương pháp điều chế và phân lập các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và/hoặc công thức (Ib) cũng được đề xuất ở trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là bảng (Bảng 1) tóm tắt sự ức chế *in vitro* của integrin $\alpha_4\beta_7$ bằng các hợp chất ví dụ (nghĩa là, dữ liệu đã thu được từ xét nghiệm phân cực huỳnh quang của ví dụ 5, và xét nghiệm liên kết phối tử của ví dụ 6).

Fig.2 là bảng (Bảng 2) đề cập đến các hợp chất ví dụ bổ sung.

Fig.3 là bảng (Bảng 5) tóm tắt sự ức chế *in vitro* của integrin $\alpha_4\beta_7$ bằng các hợp chất ví dụ (nghĩa là, dữ liệu đã thu được từ xét nghiệm phân cực huỳnh quang của ví dụ 5, và xét nghiệm liên kết phối tử của ví dụ 6).

Fig.4 là bảng (Bảng 6) tóm tắt sự ức chế *in vitro* của integrin $\alpha_4\beta_7$ bằng các hợp chất ví dụ (nghĩa là, dữ liệu đã thu được từ xét nghiệm phân cực huỳnh quang của ví dụ 5, và xét nghiệm liên kết phối tử của ví dụ 6).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất mà đối kháng với $\alpha_4\beta_7$ integrin. Các hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị các bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế $\alpha_4\beta_7$ integrin (ví dụ, bệnh Crohn (CD), và viêm loét đại tràng (UC)).

CÁC ĐỊNH NGHĨA

Để thuận tiện, trước khi mô tả tiếp sáng chế, các thuật ngữ nhất định được sử dụng trong bản mô tả này, các ví dụ và yêu cầu bảo hộ kèm theo được tổng hợp tại đây. Các định nghĩa này nên được đọc dựa trên phần còn lại của sáng chế và được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở trong bản mô tả này có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Để cho sáng chế được hiểu một cách rõ ràng hơn, các thuật ngữ và các cụm từ nhất định được định nghĩa ở dưới đây và xuyên suốt bản mô tả.

Các mạo từ số ít được sử dụng ở trong bản mô tả này dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một (nghĩa là, ít nhất là một) đối tượng ngữ pháp của mạo từ. Ví dụ như, “một phần tử” nghĩa là một phần tử hoặc nhiều hơn một phần tử.

Cụm từ “và/hoặc,” như được sử dụng ở trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ, nên được hiểu theo nghĩa là “một trong hai hoặc cả hai” phần tử đi liền với nhau, nghĩa là, sao cho các phần tử này có mặt liên hợp trong một số trường hợp và có mặt không liên hợp trong một số trường hợp khác. Nhiều phần tử được liệt kê với “và/hoặc” nên được hiểu theo cùng một kiểu, nghĩa là, “một hoặc nhiều” phần tử được nối tiếp với nhau. Các phần tử khác có thể có mặt một cách tùy ý ngoài các phần tử được định danh cụ thể bởi mệnh đề “và/hoặc”, cho dù do liên quan hoặc không liên quan đến các phần tử được định danh cụ thể đó. Do đó, như một ví dụ không giới hạn, một sự tham chiếu đến “A và/hoặc B”, khi được sử dụng kết hợp với ngôn ngữ kết thúc mở chẳng hạn như “bao gồm” có thể, theo một phương án, đề cập đến chỉ mình A (tùy chọn bao gồm các phần tử khác với B); theo một phương án khác, đề cập đến chỉ mình B (tùy chọn bao gồm các phần tử khác với A); theo một phương án khác nữa, đề cập đến cả A và B (tùy chọn bao gồm các phần tử khác nữa); ...

Như được sử dụng ở trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ, “hoặc” nên được hiểu là có ý nghĩa giống như “và/hoặc” như được định nghĩa ở trên. Ví dụ, khi tách riêng các mục trong danh sách, “hoặc” hoặc “và/hoặc” sẽ được hiểu là bao hàm, nghĩa là, bao gồm ít nhất một, nhưng cũng bao gồm nhiều hơn một, một số lượng hoặc danh sách các phần tử, và, tùy chọn, các mục không được liệt kê bổ sung. Chỉ các thuật ngữ được chỉ ra điều ngược lại một cách rõ ràng, chẳng hạn như “chỉ một trong số” hoặc “chính xác một trong số,” hoặc, khi được sử dụng trong phần yêu cầu bảo hộ, “chỉ bao

gồm,” sẽ dùng để chỉ việc bao gồm chính xác một phần tử của một số lượng hoặc danh sách các phần tử. Nói chung, thuật ngữ “hoặc” như được sử dụng ở trong bản mô tả này sẽ chỉ được hiểu là để chỉ các lựa chọn thay thế mang tính độc nhất (nghĩa là, “cái này hoặc cái kia nhưng không phải cả hai”) khi đứng trước các thuật ngữ mang tính độc nhất, chẳng hạn như “một trong hai,” “một trong số,” “chỉ một trong số,” hoặc “chính xác một trong số.” “Về cơ bản chỉ bao gồm,” khi được sử dụng trong phần yêu cầu bảo hộ, sẽ có nghĩa thông thường như được sử dụng trong lĩnh vực luật sáng chế.

Như được sử dụng ở trong bản mô tả này trong phần mô tả và trong phần yêu cầu bảo hộ, cụm từ “ít nhất một,” liên quan đến một danh sách gồm một hoặc nhiều phần tử, nên được hiểu theo nghĩa là ít nhất một phần tử được chọn từ bất kỳ một hoặc nhiều phần tử trong danh sách các phần tử này, nhưng không nhất thiết phải bao gồm ít nhất một trong số mỗi và mọi phần tử được liệt kê cụ thể trong danh sách các phần tử và không loại trừ bất kỳ sự kết hợp nào của các phần tử trong các phần tử trong danh sách các phần tử này. Định nghĩa này cũng cho phép các phần tử có thể có mặt một cách tùy ý ngoài các phần tử được xác định cụ thể trong danh sách các phần tử mà cụm từ “ít nhất một” đề cập đến, cho dù có liên quan hay không liên quan đến các phần tử đã được xác định cụ thể đó. Do đó, như một ví dụ không giới hạn, “ít nhất một trong số A và B” (hoặc, tương đương, “ít nhất một trong số A hoặc B,” hoặc, tương đương “ít nhất một trong số A và/hoặc B”) có thể đề cập, theo một phương án, đến ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, A, với không có mặt B (và tùy chọn bao gồm các phần tử khác với B); theo một phương án khác, đến ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, B, với không có mặt A (và tùy chọn bao gồm các phần tử khác với A); theo một phương án khác nữa, đến ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, A, và ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, B (và tùy chọn bao gồm các phần tử khác); ...

Cũng cần hiểu rằng, trừ khi được chỉ ra điều ngược lại một cách rõ ràng, trong bất kỳ phương pháp nào được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này mà bao gồm nhiều hơn một bước hoặc hành động, thứ tự của các bước hoặc các hành động của phương pháp không nhất thiết bị giới hạn ở thứ tự mà trong đó các bước hoặc các hành động của phương pháp được nêu ra.

Trong phần yêu cầu bảo hộ, cũng như trong phần mô tả, tất cả các cụm từ chuyển tiếp chẳng hạn như “bao gồm,” “gồm có,” “mang,” “có,” “chứa,” “liên quan,” “nắm giữ,” “gồm,” và các cụm từ tương tự được hiểu là kết thúc mở, nghĩa là, có nghĩa là bao

gồm nhưng không giới hạn. Chỉ các cụm từ chuyển tiếp “chỉ bao gồm” và “về cơ bản chỉ bao gồm” sẽ lần lượt là các cụm từ chuyển tiếp đóng và nửa đóng như được quy định trong Sổ tay hướng dẫn về quy trình thẩm đơn sáng chế của cơ quan sáng chế Hoa Kỳ, đoạn 2111.03.

Các hợp chất nhất định được chứa trong các chế phẩm của sáng chế có thể tồn tại ở dạng đồng phân hình học hoặc đồng phân lập thể cụ thể. Ngoài ra, các polyme của sáng chế cũng có thể có hoạt tính quang học. Sáng chế đề cập đến tất cả các hợp chất như vậy, bao gồm các đồng phân cis- và trans-, các đồng phân đối quang *R*- và *S*-, các đồng phân phi đối hình, các đồng phân (D)-, các đồng phân (L)-, các hỗn hợp triệt quang của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Cacbon nguyên tử bất đối xứng bổ sung có thể có mặt trong một nhóm chẳng hạn như nhóm alkyl. Tất cả các đồng phân như này, cũng như các hỗn hợp của chúng, đều được dự định là được bao gồm trong sáng chế này.

Ví dụ, nếu đồng phân đối quang cụ thể của hợp chất của sáng chế được mong muốn, nó có thể được điều chế bằng tổng hợp bất đối xứng, hoặc bằng cách dẫn xuất với chất phụ trợ bất đối xứng, trong đó hỗn hợp đồng phân phi đối hình thu được được phân tách và nhóm phụ trợ chia thành các đồng phân đối quang mong muốn tinh khiết. Ngoài ra, khi phân tử có chứa nhóm chức có tính bazơ, chẳng hạn như amino, hoặc nhóm chức có tính axit, chẳng hạn như carboxyl, các muối phi đối hình được tạo thành với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học thích hợp, do đó tiếp theo là sự phân giải các đồng phân phi đối hình được tạo thành bằng quá trình kết tinh phân đoạn hoặc phương tiện sắc ký đã được biết đến trong lĩnh vực này, và quá trình thu hồi các chất đối quang tinh khiết sau đó.

Các cấu trúc được miêu tả ở trong bản mô tả này cũng có nghĩa bao gồm các hợp chất mà chỉ khác nhau khi có mặt một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu đồng vị. Ví dụ, các hợp chất được tạo ra bằng cách thay thế hydro với deuteri hoặc triti, hoặc thay thế cacbon với cacbon được làm giàu ^{13}C - hoặc ^{14}C - đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các thuật ngữ “ $\alpha\beta 7$ ”, “a4B7”, “a4b7”, “alpha-4 beta-7” và “alpha 4 beta 7” và các thuật ngữ tương tự được sử dụng ở trong bản mô tả này đều dùng để chỉ $\alpha\beta 7$.

Cụm từ “tá được được dụng” hoặc “chất mang được dụng” như được sử dụng ở trong bản mô tả này có nghĩa là nguyên liệu được dụng, chế phẩm hoặc chất dẫn thuốc, chẳng hạn như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu

tạo viên nang, liên quan đến việc mang hoặc vận chuyển hóa chất theo sáng chế từ một cơ quan hoặc bộ phận của cơ thể, sang cơ quan hoặc bộ phận khác của cơ thể. Mỗi chất mang phải “chất nhận được” theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của công thức bào chế, không gây tổn thương cho bệnh nhân và về cơ bản là không gây sốt. Một số ví dụ về các nguyên liệu mà có thể đóng vai trò làm các chất mang được dụng bao gồm: (1) đường, chẳng hạn như lactoza, glucoza, và sucroza; (2) tinh bột, chẳng hạn như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; (3) xenluloza, và các dẫn xuất của nó, chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, và xenluloza axetat; (4) tragacanth dạng bột; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) talc; (8) các tá dược, chẳng hạn như bơ ca cao; (9) dầu, chẳng hạn như dầu đậu phộng, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu mè, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu nành; (10) glycol, chẳng hạn như propylen glycol; (11) polyol, chẳng hạn như glyxerin, sorbitol, mannitol, và polyetylen glycol; (12) este, chẳng hạn như etyl oleat và etyl laurat; (13) agar; (14) tác nhân đệm, chẳng hạn như magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không chứa pyrogen; (17) nước muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) etyl alcohol; (20) dung dịch đệm phosphat; và (21) các chất tương thích không độc hại khác được sử dụng trong các công thức dược phẩm. Trong các phương án nhất định, các dược phẩm của sáng chế không gây sốt, nghĩa là, không gây tăng nhiệt độ đáng kể khi dùng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ “các muối dược dụng” dùng để chỉ các muối cộng axit vô cơ và hữu cơ, tương đối không độc của (các) hợp chất. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của (các) hợp chất, hoặc bằng cách cho phản ứng riêng rẽ (các) hợp chất tinh khiết ở dạng bazơ tự do của nó với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, và cô lập muối được tạo thành. Các muối đại diện bao gồm các muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, phosphat, nitrat, axetat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naphthylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat, và laurylsulphonat, và các muối tương tự khác. (Xem, ví dụ, Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)

Trong các trường hợp khác, các hợp chất hữu ích trong các phương pháp của sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nhóm chức có tính axit và, do đó, có khả năng tạo các muối dược dụng với các bazơ dược dụng. Thuật ngữ “các muối dược dụng” trong những trường hợp này dùng để chỉ các muối cộng bazơ hữu cơ và vô cơ tương đối không độc

hại của (các) hợp chất. Tương tự như vậy, các muối có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của (các) hợp chất, hoặc bằng cách cho phản ứng riêng biệt (các) hợp chất được tinh chế ở dạng axit tự do của nó với bazơ phù hợp, chẳng hạn như hydroxit, cacbonat, hoặc bicacbonat của cation kim loại được dùng, với amoniac, hoặc với amin bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba hữu cơ được dùng. Các muối kiềm hoặc kiềm thổ đại diện bao gồm các muối của liti, natri, kali, canxi, magie, và nhôm, và các chất tương tự khác. Các amin hữu cơ đại diện hữu ích cho sự hình thành của các muối cộng bazơ bao gồm etylamin, diethylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, và các chất tương tự khác (xem, ví dụ, Berge et al., *supra*).

“Lượng có hiệu quả trị liệu” (hoặc “lượng có hiệu quả”) của hợp chất đối với việc sử dụng trong điều trị, dùng để chỉ lượng hợp chất trong chế phẩm, mà khi được dùng như một phần chế độ trị liệu theo liều lượng mong muốn (cho động vật có vú, tốt hơn là con người) làm giảm bớt triệu chứng, cải thiện tình trạng, hoặc làm chậm sự khởi phát của các tình trạng bệnh theo các tiêu chuẩn có thể chấp nhận được về mặt lâm sàng đối với chứng rối loạn hoặc tình trạng được điều trị hoặc mục đích thẩm mỹ, ví dụ, với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý áp dụng được cho bất kỳ điều trị y tế nào.

Thuật ngữ điều trị “dự phòng hoặc trị liệu” đã được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm việc dùng lên vật chủ một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế. Nếu nó được sử dụng trước khi có biểu hiện lâm sàng của tình trạng không mong muốn (ví dụ, bệnh hoặc trạng thái không mong muốn khác của động vật chủ) thì việc điều trị là dự phòng, (nghĩa là, nó bảo vệ vật chủ khỏi sự phát triển tình trạng không mong muốn), trong khi nếu nó được sử dụng sau khi biểu hiện của tình trạng không mong muốn, điều trị là trị liệu, (nghĩa là, nó nhằm mục đích giảm bớt, cải thiện hoặc ổn định tình trạng không mong muốn hiện có hoặc các tác dụng phụ của chúng).

Thuật ngữ “bệnh nhân” dùng để chỉ động vật có vú cần được điều trị cụ thể. Trong các phương án nhất định, bệnh nhân là linh trưởng, chó, mèo hoặc ngựa. Trong các phương án nhất định, bệnh nhân là con người.

Mạch béo bao gồm các lớp alkyl, alkenyl và alkynyl được định nghĩa dưới đây. Mạch béo thẳng được giới hạn ở các gốc mạch cacbon không phân nhánh. Như được sử dụng ở trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm béo” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng và bao gồm các nhóm béo bão hòa và không bão hòa, chẳng hạn như nhóm alkyl, nhóm alkenyl, hoặc nhóm alkynyl.

“Alkyl” dùng để chỉ gốc mạch cacbon mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh, xyclic hoặc axyclic bão hòa hoàn toàn mà có số nguyên tử cacbon được chỉ định, hoặc từ 1 đến 30 nguyên tử cacbon nếu không có chỉ định cụ thể. Ví dụ, alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon dùng để chỉ các gốc chẳng hạn như metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, và octyl, và các gốc mà là các đồng phân vị trí của các gốc này. Alkyl có từ 10 đến 30 nguyên tử cacbon bao gồm dexyl, undexyl, dodexyl, tridexyl, tetradexyl, pentadexyl, hexadexyl, heptadexyl, octadexyl, nonadexyl, eicosyl, heneicosyl, docosyl, tricosyl và tetracosyl. Trong các phương án nhất định, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 30 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn ở trong mạch chính của nó (ví dụ, C₁-C₃₀ đối với các mạch thẳng, C₃-C₃₀ đối với các mạch nhánh), và tốt hơn nữa là 20 hoặc ít hơn. Các nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Như được sử dụng ở trong bản mô tả này, “Me” và -CH₃ đều dùng để chỉ metyl.

Như được sử dụng ở trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkylen” dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng cacbon xác định, ví dụ từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, mà chứa hai điểm gắn với phần còn lại của hợp chất trên mạch cacbon dài nhất của nó. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alkylen bao gồm metylen -(CH₂)-, etylen -(CH₂CH₂)-, n-propylen -(CH₂CH₂CH₂)-, isopropylen -(CH₂CH(CH₃))-, và các chất tương tự khác. Các nhóm alkylen có thể gốc mạch cacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh, xyclic hoặc axyclic, và có thể được thế tùy chọn với một hoặc nhiều nhóm thế.

“Xycloalkyl” có nghĩa là các vòng cacboxyclic bão hòa mono- hoặc bixyclic hoặc được bắc cầu hoặc spiroxyclic, hoặc polyxyclic, mà mỗi vòng có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon. Tương tự như vậy, các xycloalkyl được ưu tiên có từ 3-10 nguyên tử cacbon trong cấu trúc vòng của chúng, và tốt hơn nữa là có 3-6 cacbon trong cấu trúc vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Trừ khi số lượng nguyên tử cacbon được quy định khác, “alkyl thấp hơn”, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm ankyl, như được định nghĩa ở trên, nhưng có từ một đến mười nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ một đến sáu nguyên tử cacbon trong cấu trúc mạch chính của nó, chẳng hạn như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, và tert-butyl. Tương tự như vậy, “alkenyl thấp hơn” và “alkynyl thấp hơn” có độ dài mạch tương tự. Theo sáng chế, các nhóm ankyl được ưu tiên là các ankyl thấp hơn. Trong các phương án nhất định, nhóm thế được chỉ định ở trong bản mô tả này như alkyl là alkyl thấp hơn.

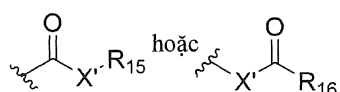
Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở trong bản mô tả này bao gồm các nhóm thơm đơn vòng được thế hoặc không được thế có từ 3- đến 12-phần tử mà trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon (nghĩa là, cacboxycyclic aryl) hoặc trong đó một hoặc nhiều nguyên tử là các dị nguyên tử (nghĩa là, heteroaryl). Tốt hơn là, các nhóm aryl bao gồm vòng có từ 5- đến 12- phần tử, tốt hơn nữa là vòng có từ 6- đến 10-phần tử. Thuật ngữ “aryl” cũng bao gồm các hệ vòng polyxycyclic có hai hoặc nhiều vòng xyclic mà trong đó hai hoặc nhiều cacbon chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một trong số các vòng này là vòng thơm, ví dụ, các vòng xyclic khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm aryl cacboxycyclic bao gồm benzen, naphtalen, phenanthren, phenol, anilin, và các chất tương tự. Các nhóm heteroaryl bao gồm các cấu trúc vòng có từ 3- đến 12- phần tử thơm được thế hoặc không được thế, tốt hơn nữa là các vòng có từ 5- đến 12- phần tử, tốt hơn nữa là các vòng có từ 5- đến 10- phần tử, mà các cấu trúc vòng của chúng bao gồm từ một đến bốn dị nguyên tử. Các nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ, pyrrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin và pyrimidin, và các nhóm tương tự. Aryl và heteroaryl có thể là monoxycyclic, bixycyclic, hoặc polyxycyclic.

Thuật ngữ “halo”, “halogenua”, hoặc “halogen” như được sử dụng ở trong bản mô tả này có nghĩa là halogen và bao gồm, ví dụ, và mà không bị giới hạn ở, flo, clo, brom, iod và tương tự, ở cả dạng phóng xạ và dạng không phóng xạ. Theo phương án được ưu tiên, halo được chọn từ nhóm chỉ bao gồm flo, clo và brom.

Các thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “heteroxycyclic nhóm” dùng để chỉ các cấu trúc vòng có từ 3- đến 12- phần tử, tốt hơn nữa là vòng có từ 5- đến 12- phần tử, tốt hơn nữa là các vòng có từ 5- đến 10- phần tử, mà các cấu trúc vòng của chúng bao gồm từ một đến bốn dị nguyên tử. Các dị vòng có thể là monoxycyclic, bixycyclic, spiroxycyclic, hoặc polyxycyclic. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, thiophen, thianthren, furan, pyran, isobenzofuran, chromen, xanthen, phenoxathiin, pyrrol, imidazol, pyrazol, isothiazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, indazol, purin, quinolizin, isoquinolin, quinolin, phtalazin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, pteridin, carbazol, carbolin, phenanthridin, acridin, pyrimidin, phenanthrolin, phenazin, phenarsazin, phenothiazin, furazan, phenoxazin, pyrrolidin, oxolan, thiolan, oxazol, piperidin, piperazin, morpholin, acton, lactam chẳng hạn như azetidinon và pyrrolidinon, sultam, sulton, và các nhóm tương tự khác. Vòng heteroxycyclic có thể được

thể tại một hoặc nhiều vị trí với các các nhóm thế như được mô tả ở trên, ví dụ như, halogen, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hydroxyl, amino, nitro, sulfhydryl, imino, amido, phosphat, phosphonat, phosphinat, carbonyl, carboxyl, silyl, sulfamoyl, sulfinyl, ete, alkylthio, sulfonyl, keton, aldehyt, este, heteroxyclyl, gốc thơm hoặc gốc dị vòng thơm, $-CF_3$, $-CN$, và các nhóm tương tự khác.

Thuật ngữ “carbonyl” đã được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm các gốc như có thể được biểu diễn bằng công thức:



trong đó X' là liên kết hoặc đại diện cho oxy hoặc lưu huỳnh, và R_{15} đại diện cho hydro, alkyl, alkenyl, $-(CH_2)_m-R_{10}$ hoặc muối được dung, R_{16} đại diện cho hydro, alkyl, alkenyl hoặc $-(CH_2)_m-R_{10}$, trong đó m và R_{10} là như được định nghĩa ở trên. Trong đó X' là oxygen và R_{15} hoặc R_{16} không phải là hydro, công thức này đại diện cho “este.” Trong đó X' là oxygen, và R_{15} như được định nghĩa ở trên, gốc ở trong bản mô tả này được dùng để chỉ nhóm carboxyl, và cụ thể là khi R_{15} là hydro, công thức này đại diện cho “axit cacboxylic”. Trong đó X' là oxygen, và R_{16} là hydro, công thức đại diện cho “format.” Mặt khác, trong đó X' là liên kết, và R_{15} không phải là hydro, công thức nêu trên đại diện cho nhóm “keton”. Trong đó X' là liên kết, và R_{15} là hydro, công thức nêu trên đại diện cho nhóm “aldehyt”.

Như được sử dụng ở trong bản mô tả này, thuật ngữ “được thế” được dự tính là bao gồm tất cả các nhóm thế được phép của các hợp chất hữu cơ. Theo một khía cạnh rộng, các nhóm thế được phép bao gồm các nhóm thế axyclic và xyclic, được phân nhánh và không được phân nhánh, cacboxyclic và heteroxyclic, aromatic và nonaromatic của các hợp chất hữu cơ. Các nhóm thế minh họa bao gồm, ví dụ, các nhóm thế được mô tả ở trong bản mô tả này ở trên, và ví dụ được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, xycloalkyl, heteroxyclylalkyl, halogen, OH, OMe, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, CF_3 , $C(H)_2CF_3$, SF_5 , $CHFCH_2$ amin, CH_2 amin, và CN. Các nhóm thế được phép có thể là một hoặc nhiều nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau cho các hợp chất hữu cơ thích hợp. Theo mục đích của sáng chế này, các dị nguyên tử chẳng hạn như nitơ có thể có các nhóm thế hydro và/hoặc bất kỳ nhóm thế được phép nào của các hợp chất hữu cơ được mô tả ở trong bản mô tả này mà thỏa mãn các hóa trị các dị nguyên tử. Sáng chế này không nhằm giới hạn các nhóm thế được phép của các hợp chất hữu cơ theo bất kỳ

cách nào. “Sự thể” hoặc “được thể với” sẽ được hiểu là bao gồm điều khoản ngầm định rằng sự thể đó phù hợp với hóa trị cho phép của nguyên tử được thể và nhóm thể, và sự thể này tạo ra hợp chất ổn định hơn, ví dụ, hợp chất này không tự nhiên trải qua quá trình chuyển hóa chẳng hạn như bởi sự sắp xếp lại, tuần hoàn, loại bỏ, ...

Như được sử dụng ở trong bản mô tả này, thuật ngữ “nitro” có nghĩa là $-\text{NO}_2$; thuật ngữ “halogen” dùng để chỉ $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, hoặc $-\text{I}$; thuật ngữ “hydroxyl” có nghĩa là $-\text{OH}$; và thuật ngữ “xyano” có nghĩa là $-\text{CN}$;

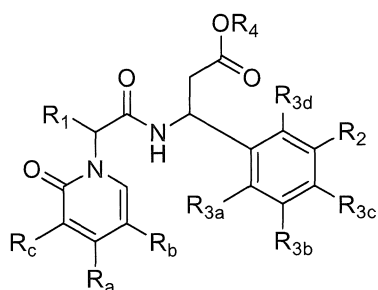
Như được sử dụng ở trong bản mô tả này, định nghĩa của mỗi cách thể hiện, ví dụ, alkyl, m, n, ..., khi nó xuất hiện nhiều hơn một lần trong bất kỳ cấu trúc nào, nhằm độc lập với định nghĩa của nó ở nơi khác trong cùng cấu trúc.

Thuật ngữ “tiền thuốc” như được sử dụng ở trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất mà, dưới các điều kiện sinh lý, được chuyển đổi thành các hoạt chất trị liệu. Phương pháp phổ biến để tạo ra tiền thuốc là bao gồm các gốc đã được chọn lọc mà được thủy phân trong các điều kiện sinh lý để hé lộ phân tử mong muốn. Trong các phương án khác, tiền thuốc được chuyển hóa bởi hoạt tính enzym của động vật chủ.

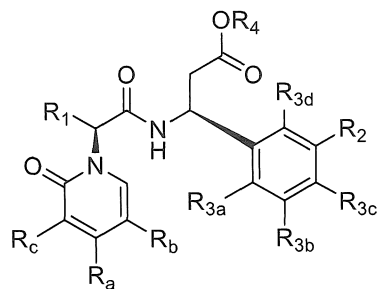
Theo mục đích của sáng chế, các nguyên tố hóa học được định danh theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học, phiên bản CAS, Sổ tay Hóa học và Vật lý, ấn bản thứ 67, 1986-87, bìa trong.

Các hợp chất ví dụ

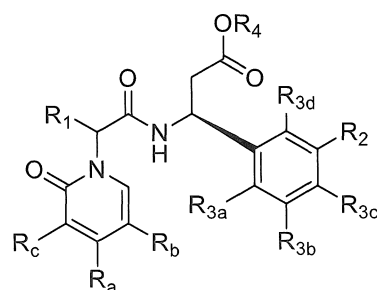
Trong một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), hoặc công thức (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

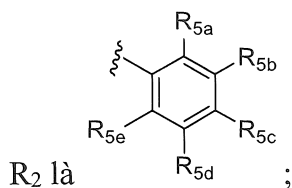
hoặc các muối được dụng của chúng;

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CN$, $-OCF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkoxy được thế hoặc không được thế, $-CH_2CF_3$, và $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_4) -alkylen- (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, -CN, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, và -(C₁-C₄)-alkoxy;

R₄ là H, (C₁-C₄)-alkyl hoặc được thế hoặc không được thế;

R_{5a}, và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl hydroxyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, và (C₁-C₄)-alkoxy; và

R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là Me; R_b, -(C₁-C₅)-alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là (C₁-C₅)-alkyl; R_{3c}

là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là Me; R_b, -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là halogenua; R_{3c} là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là H; R_b, -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là CH(F)₂; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là (C₁-C₅)-alkyl; R_{3c} là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là H; R_b, được thế hoặc không được thế -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y); R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là halogenua; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là (C₁-C₅)-alkyl; R_{3c} là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được

chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là CF₃; R_b, là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là (C₁-C₅)-alkyl; R_{3c} là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là CF₃; R_b, được thế hoặc không được thế -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y); R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là CF₃; R_{3c} là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, được thế hoặc không được thế (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là CF₃; R_b, là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R₁ là (C₁-C₆)-alkyl; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là halogenua; R_{3c} là H; R_{3d} là H; R₄ là H; R_{5a}, và R_{5e} là (C₁-C₅)-alkyl; và R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂,

$-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-xycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoxy}$, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là CF_3 ; R_b là $-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkylen-N-(R}_x)(\text{R}_y)$ được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R_1 là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-xycloalkyl}$; R_{3c} là H; R_{3d} là halogenua; R_4 là H; R_{5a} , và R_{5e} là $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$; và R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , C(H)F_2 , C(F)H_2 , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-xycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoxy}$, hoặc các muối được dụng của chúng.

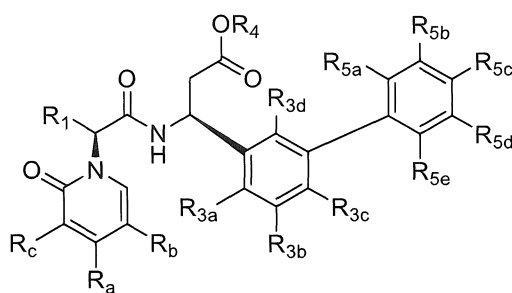
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là CF_3 ; R_b là $-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkylen-N-(R}_x)(\text{R}_y)$ được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R_1 là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là CF_3 ; R_{3c} là H; R_{3d} là halogenua; R_4 là H; R_{5a} , và R_{5e} là $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$; và R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , C(H)F_2 , C(F)H_2 , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-xycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoxy}$, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó: R_a là CF_3 ; R_b là $-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkylen-N-(R}_x)(\text{R}_y)$ được thế hoặc không được thế; R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; R_c là H; R_1 là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; R_{3a} là halogenua; R_{3b} là $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$; R_{3c} là H; R_{3d} là halogenua; R_4 là H; R_{5a} , và R_{5e} là $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$; và R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , C(H)F_2 , C(F)H_2 , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-xycloalkyl}$ được thế hoặc

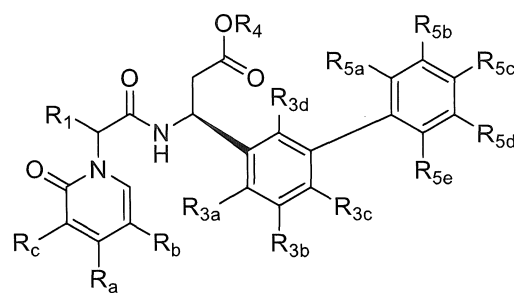
không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) có thể là hợp chất trong đó R_{5a}, là halogenua hoặc (C₁-C₅)-alkyl; R_{5b} là H, halogenua hoặc (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế; R_{5c} là H, halogenua, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và R_{5d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy; và R_{5e} là halogenua hoặc (C₁-C₅)-alkyl.

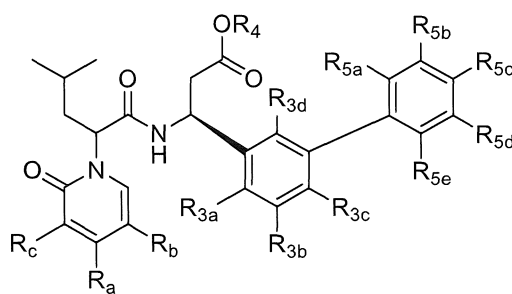
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ia), công thức (Ib), công thức (Ic) và/hoặc công thức (Id):



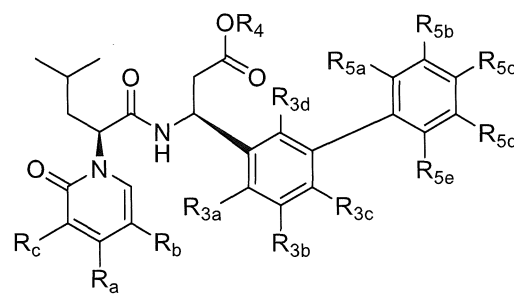
(Ia)



(Ib)



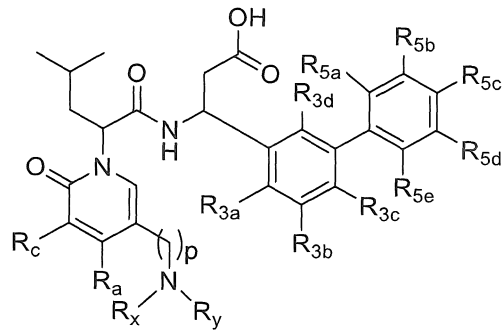
(Ic)



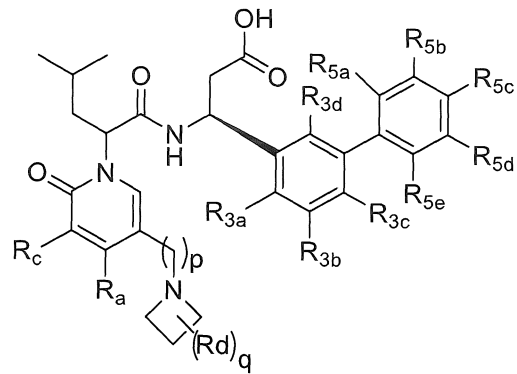
(Id)

trong đó R_a, R_b, R_c, R₁, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, và R₄ trong công thức (Ia), công thức (Ib), công thức (Ic) và công thức (Id) đều được định nghĩa độc lập như trên đối với công thức (I).

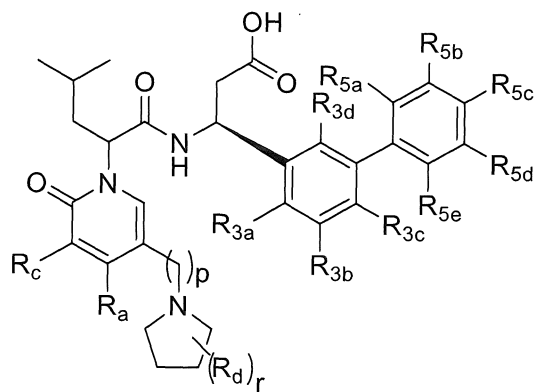
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (II), bao gồm các hợp chất có công thức (IIa), công thức (IIb) hoặc công thức (IIc):



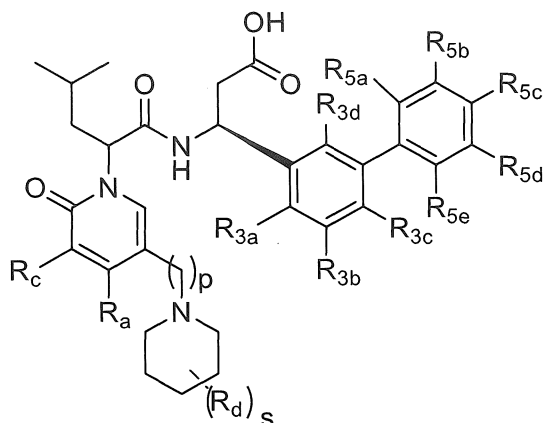
(II)



(IIa)



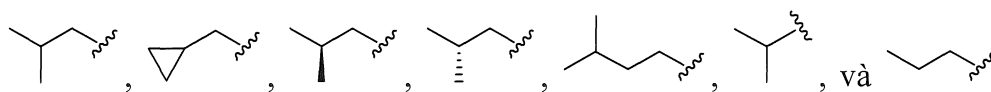
(IIb)



(IIc),

trong đó R_a , R_c , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , và R_{5e} , như được mô tả trong công thức (I); p là 1, 2, hoặc 3; q là 0, 1, 2 hoặc 3; r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; s là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5; và mỗi R_d được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, (C_1-C_5) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoxy, $-CF_3$, $-C(H)F_2$, $-OCF_3$, và $-CN$. Trong một số phương án, ít nhất một trường hợp của R_d là F hoặc Cl. Trong một số phương án, ít nhất một trường hợp của R_d là methyl. Trong một số phương án, ít nhất một trường hợp của R_d là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên có công thức (IIa), trong đó q là 1. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên có công thức (IIb), trong đó r là 1. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên có công thức (IIc), trong đó s là 1.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là (C_1-C_6) -alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là (C_1-C_4) -alkyl được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, R_1 là methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 được chọn từ nhóm chỉ bao gồm

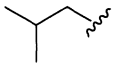


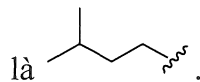
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên,

trong đó R_1 là (C₁-C₄)-alkylen-(C₃-C₆)-xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là (C₁-C₄)-alkylen-(C₃-C₆)-xycloalkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, R_1



. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là (C₁-C₄)-alkylen- (C₁-C₄)-alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là (C₁-C₄)-alkylen- (C₁-C₄)-alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, R_1 là .

bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1 là . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_1



Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là H; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là (C₁-C₄)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là (C₁-C₄)-alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thể, được thể với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{3a} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể hoặc không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là

$C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là $-(C_1-C_4)$ -alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là $-(C_1-C_4)$ -alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy là $-CH_2OMe$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3a} là F.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là H; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là (C_1-C_4) -alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là (C_1-C_4) -alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, (C_1-C_5) -alkyl được thể, được thể với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{3b} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là (C_3-C_6) -xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là (C_3-C_6) -xycloalkyl được thể hoặc không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là $C(H)F_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là $C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là $-(C_1-C_4)$ -alkoxy được thể. Trong các phương án nhất

định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là - (C_1-C_4) -alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy là $-CH_2OMe$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metyl, xyclopropyl và CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, (C_1-C_4) -alkylen được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, và CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là Cl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3b} là CF_3 .

Trong các phương án nhất định, R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H. Ví dụ, R_{3a} và R_{3b} có thể được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, metyl, Cl, F, CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H. Trong các phương án nhất định, R_{3a} là halogenua và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3a} là F và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và

(C₃-C₆)-xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3a} là F và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metyl, xyclopropyl và CF₃. Trong các phương án nhất định, R_{3a} là F và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, và CF₃. Trong các phương án nhất định, R_{3a} là F và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, xyclopropyl và CF₃.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm: H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, xyclopropyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, methoxy, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, và -CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là -(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là -(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là -OCF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₁-C₄)-

alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là -CH₂OMe.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là H; R_{3a} là halogenua; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C₁-C₄)-alkylen được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C₃-C₆)-xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3a} là F; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C₁-C₄)-alkylen được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C₃-C₆)-xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3a} là F; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metyl, xyclopropyl và CF₃. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3a} là F; R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, và CF₃. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3a} là F; R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, xyclopropyl và CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thể hoặc không được thể, hydroxyl, halogenua, methoxy, halogenua, CF₃, C(H)F₂, và C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là (C₁-C₄)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là (C₁-C₄)-alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thể, được thể với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là F. Trong các phương án nhất định, R_{3d} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể hoặc không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp

chất nêu trên, trong đó R_{3d} là $C(H)F_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là $C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là $-(C_1-C_4)$ -alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là $-(C_1-C_4)$ -alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3d} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy là $-CH_2OMe$.

Trong một số phương án, R_{3c} và R_{3d} là giống nhau. Trong một số phương án, R_{3c} và R_{3d} đều là H. Trong một số phương án, R_{3c} và R_{3d} là khác nhau. Trong một số phương án, R_{3c} là H và R_{3d} là H hoặc halogenua. Trong một số phương án, R_{3c} là H và R_{3d} là F.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_{3a} là halogenua; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_{3a} là F; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_{3a} là F; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metyl, xyclopropyl và CF_3 . Trong các phương án nhất định, R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_{3a} là F; R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, và CF_3 . Trong các phương án nhất định, R_{3c} và R_{3d} đều là H; R_{3a} là F; R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, xyclopropyl và CF_3 .

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{3c} là H; R_{3d} là F; R_{3a} là halogenua; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3d} là F; R_{3a} là F; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_4) -alkylen được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua và (C_3-C_6) -xycloalkyl. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3d} là F; R_{3a}

là F; và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm metyl, xyclopropyl và CF₃. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3d} là F; R_{3a} là F; R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, và CF₃. Trong các phương án nhất định, R_{3c} là H; R_{3d} là F; R_{3a} là F; R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, Cl, metyl, xyclopropyl và CF₃.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R₄ là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R₄ là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R₄ là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R₄ là metyl, etyl, n-propyl, hoặc i-propyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R₄ là metyl hoặc etyl.

Trong các phương án nhất định, R_{5a} là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với một hoặc nhiều halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế. Trong một số phương án, (C₃-C₆)-xycloalkyl là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, (C₁-C₄)-alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định,

sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là $-CH_2OMe$. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là CH_2OH .

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thể, được thể với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, R_{5a} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là $C(H)F_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là $C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp

chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là $-\text{CH}_2\text{OMe}$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là hydro.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là $-\text{OCF}_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-

(C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là –CH₂OMe. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là hydro.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là –OCF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là –CH₂OMe. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là hydro.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là metyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là -OCF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là -CH₂OMe. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là hydro.

Trong các phương án nhất định, R_{5b} là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với một hoặc nhiều halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế. Trong một số phương án, (C₃-C₆)-xycloalkyl là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, (C₁-C₄)-alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là -OCF₃. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là -CH₂OMe. Trong các phương án nhất định, R_{5b} là CH₂OH.

Trong các phương án nhất định, R_{5c} là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với một hoặc nhiều halogen. Trong các phương án nhất

định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế. Trong một số phương án, (C₃-C₆)-xycloalkyl là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, (C₁-C₄)-alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là -OCF₃. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5a} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là -CH₂OMe. Trong các phương án nhất định, R_{5c} là CH₂OH.

Trong các phương án nhất định, R_{5d} là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkyl được thế. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thế, được thế với một hoặc nhiều halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là halogenua. Trong một số

phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thể. Trong một số phương án, (C₃-C₆)-xycloalkyl là xyclopropyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là CF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là C(H)F₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là C(F)H₂. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, (C₁-C₄)-alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là -OCF₃. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy không được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là -CH₂OMe. Trong các phương án nhất định, R_{5d} là CH₂OH.

Trong các phương án nhất định, R_{5e} là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkyl được thể hoặc không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C₁-C₄)-alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, (C₁-C₅)-alkyl được thể, được thể với một hoặc nhiều halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, n-butyl, hoặc t-butyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là (C₃-C₆)-xycloalkyl được thể. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thể. Trong một số phương án, (C₃-C₆)-xycloalkyl là xyclopropyl. Trong các

phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là $C(H)F_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là $C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkoxy. Trong một số phương án, (C_1-C_4) -alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là hydroxyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là CN. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy không được thế. Trong các phương án nhất định, (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy là $-CH_2OMe$. Trong các phương án nhất định, R_{5e} là CH_2OH .

Trong một số phương án, R_{5a} và R_{5e} giống hệt nhau. Ví dụ, R_{5a} và R_{5e} có thể đều là (C_1-C_4) -alkyl được thế hoặc không được thế. Trong một số ví dụ, R_{5a} và R_{5e} đều là (C_1-C_4) -alkyl không được thế (ví dụ, metyl). Trong một số ví dụ, R_{5a} và R_{5e} đều là metyl không được thế.

Trong một số phương án, R_{5b} và R_{5d} giống hệt nhau. Ví dụ, R_{5a} và R_{5e} có thể đều là hydro.

Theo một số phương án, R_{5a} và R_{5e} đều được thế, và R_{5b} và R_{5d} đều là hydro. Ví dụ, R_{5a} và R_{5e} có thể đều là (giống nhau hoặc khác nhau) (C_1-C_4) -alkyl được thế hoặc không được thế. Trong một số ví dụ, R_{5a} và R_{5e} có thể đều là (C_1-C_4) -alkyl không được thế (ví dụ, metyl) và R_{5b} và R_{5d} đều là hydro. Trong một số ví dụ, R_{5a} và R_{5e} đều là metyl không được thế và R_{5b} và R_{5d} đều là hydro. Trong một số phương án, R_{5a} , và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy.

Trong một số phương án, R_{5c} là hydro, halogenua (ví dụ, F), (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế (ví dụ, methoxy), hoặc (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, methyl).

Trong một số phương án, R_{5a} và R_{5e} đều là (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, cả R_{5b} và R_{5d} đều là hydro và R_{5c} là hydro, halogenua (ví dụ, F), (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế (ví dụ, methoxy), hoặc (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, methyl). Ví dụ, R_{5a} và R_{5e} có thể đều là methyl; R_{5b} và R_{5d} đều là hydro; và R_{5c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro, halogenua (ví dụ, F), (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế (ví dụ, methoxy), và (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế (ví dụ, methyl). Trong một số ví dụ, R_{5a} và R_{5e} có thể đều là methyl; R_{5b} và R_{5d} đều là hydro; và R_{5c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro, F, Cl, methoxy, và methyl. Trong một số ví dụ, R_{5a} , R_{5c} và R_{5e} đều là methyl; và R_{5b} và R_{5d} đều là hydro. Trong một số phương án, R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a , R_b và R_c bao gồm amin tích điện. Ít nhất một trong số R_a , R_b và R_c có thể là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế. Trong các

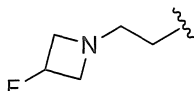
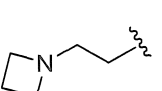
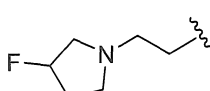
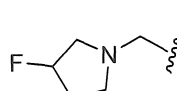
phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N-(R}_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm $(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế.

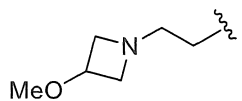
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N-(R}_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N-(R}_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, Cl).

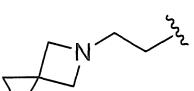
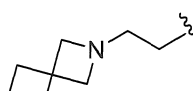
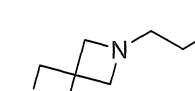
Trong một số phương án, R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, $(C_1-C_5)\text{-alkyl}$ được thế hoặc không được thế, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $(C_1-C_4)\text{-alkoxy}$ được thế hoặc không được thế, $-OCF_3$, và ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $---(C_1-C_3)\text{alkylen-N-(R}_x)(R_y)$ trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và $(C_1-C_6)\text{-alkyl}$; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl).

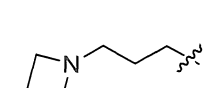
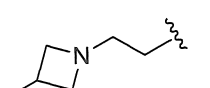
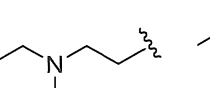
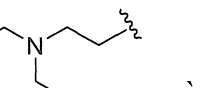
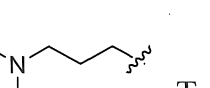
Trong một số phương án, R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, $(C_1-C_5)\text{-alkyl}$, halogenua được thế hoặc không được thế, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $(C_1-C_4)\text{-alkoxy}$ được thế hoặc không được thế, $-OCF_3$, và ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $---(C_1-C_3)\text{alkylen-N-(R}_x)(R_y)$ trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm $(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ (ví dụ, metyl); hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c được chọn từ nhóm chỉ bao

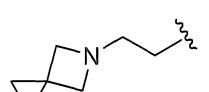
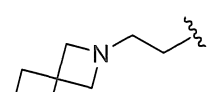
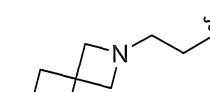
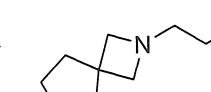
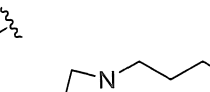
gồm , , , , và

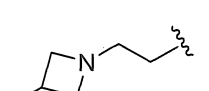
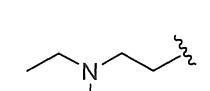
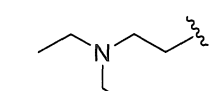
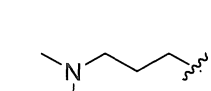
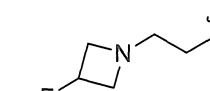
. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c được chọn từ

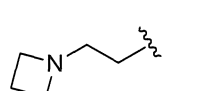
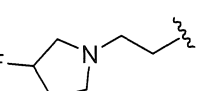
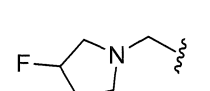
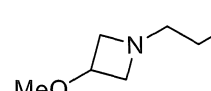
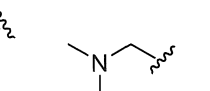
nhóm chỉ bao gồm: , , , ,

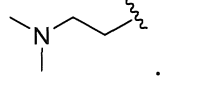
, , , , và . Trong

các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó chỉ một trong số R_a , R_b và R_c được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

, , , , ,

, , , , ,

, , , , ,

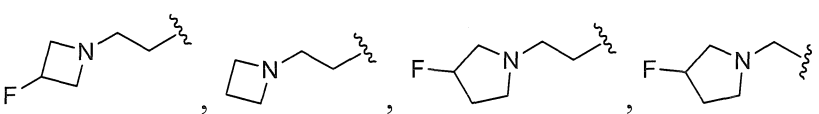
, và

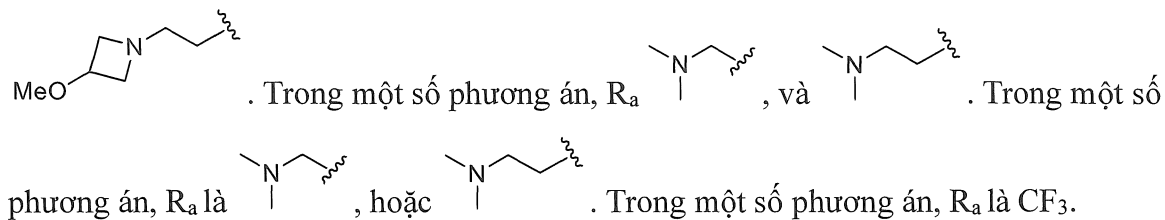
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế, và -OCF₃. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế, và -OCF₃; và một trong số R_b và R_c là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được

chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thể hoặc không được thể.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là Me. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là $C(H)F_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là $C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là (C_1-C_4) -alkoxy được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là (C_1-C_4) -alkoxy không được thể. Trong một số phương án, (C_1-C_4) -alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ không được thể. Trong một số phương án, $-(C_1-C_5)$ alkylen của $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thể với một hoặc nhiều halogenua hoặc $-(C_1-C_4)$ alkyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ là $-(C_1-C_4)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$.

Trong một số phương án, R_a là (C_1-C_5) -alkyl được thể, (C_1-C_4) -alkoxy được thể, hoặc $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thể, trong đó được thể có nghĩa là được thể với halogenua hoặc (C_1-C_4) -alkoxy. Trong một số phương án, R_a là (C_1-C_5) -alkyl được thể, (C_1-C_4) -alkoxy được thể, hoặc $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thể, trong đó được thể có nghĩa là được thể với F hoặc methoxy. Trong một số phương án, R_a được chọn từ

nhóm chỉ bao gồm , và



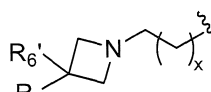
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế, và $-OCF_3$; và R_b là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; trong đó R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế.

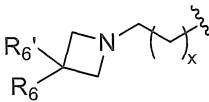
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là Me. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là CF_3 . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là $C(H)F_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là $C(F)H_2$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là (C_1-C_4) -alkoxy được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là (C_1-C_4) -alkoxy không được thế. Trong một số phương án, (C_1-C_4) -alkoxy là methoxy. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là $-OCF_3$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_b là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ không được thế. Trong một số phương án, –

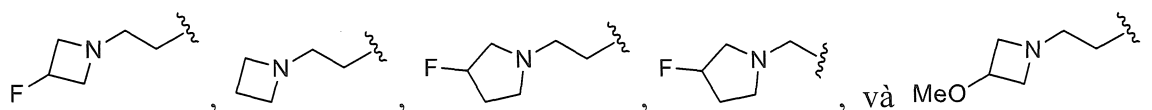
(C₁-C₅)alkylen của -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế với một hoặc nhiều halogenua hoặc -(C₁-C₄)alkyl. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) là -(C₁-C₄)alkylen-N-(R_x)(R_y).

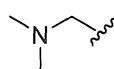
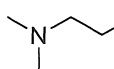
Trong một số phương án, R_b là (C₁-C₅)-alkyl được thế, (C₁-C₄)-alkoxy được thế, hoặc -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế, trong đó được thế có nghĩa là được thế với halogenua hoặc (C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, R_b là (C₁-C₅)-alkyl được thế, (C₁-C₄)-alkoxy được thế, hoặc -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế, trong đó được thế có nghĩa là được thế với F hoặc methoxy. Trong một số phương án, R_b là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl). Trong một số phương án, R_b là -(C₂-C₃)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl). Trong một số phương án, R_b là -(C₂-C₃)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl). Trong một số phương án, R_b là -(C₂-C₃)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4 phần tử được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F, hoặc Cl).

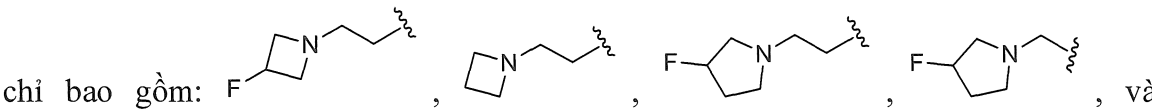
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các

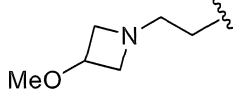
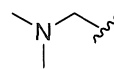
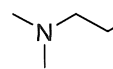
hợp chất nêu trên, R_b là , trong đó x là 1 hoặc 2; R₆ là H và R_{6'} là (C₁-C₄)alkyl được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, CF₃), hoặc R₆ và R_{6'} cùng với nhau tạo thành heterocycloalkyl hoặc xycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong

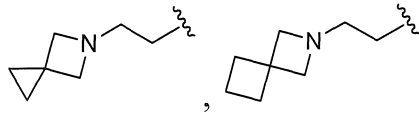
số các hợp chất nêu trên, R_b là , trong đó x là 1 hoặc 2; R_6 là H và R_6' là (C₁-C₄)alkyl được thế tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, CF₃), hoặc R_6 và R_6' cùng với nhau tạo thành heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có 3-6 phần tử được thế tùy chọn với halogenua (ví dụ, F), (C₁-C₄)alkyl (ví dụ, metyl), (C₁-C₄)alkoxy (ví dụ, methoxy), (C₃-C₆)xycloalkyl (ví dụ, spiroxyclopropyl) hoặc (C₃-C₆)heteroxycloalkyl (ví dụ, azaspiro[3,3]heptyl). Trong một số phương án, R_b được chọn từ nhóm chỉ bao gồm

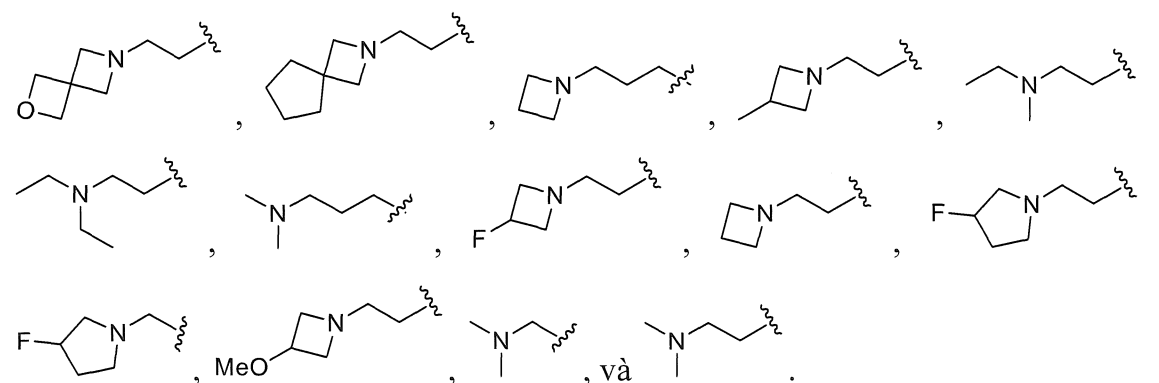


Trong một số phương án, R_b là , và . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, R_b được chọn từ nhóm

chỉ bao gồm: 

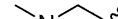
. Trong một số phương án, R_b là , hoặc . Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu

trên, trong đó R_b được chọn từ nhóm chỉ bao gồm: 



Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_c là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_c là Me. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_c là halogenua. Trong một số phương án, halogenua là Cl hoặc F. Trong các phương án

Trong một số phương án, R_c là (C₁-C₅)-alkyl được thế, (C₁-C₄)-alkoxy được thế, hoặc -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế, trong đó được thế có nghĩa là được thế với halogenua hoặc (C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, R_c là (C₁-C₅)-alkyl được thế, (C₁-C₄)-alkoxy được thế, hoặc -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế, trong đó được thế có nghĩa là được thế với F hoặc methoxy.

Trong một số phương án, R_c được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F-, , , , và MeO-. Trong một số phương án, R_c , và .

Trong một số phương án, ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là amin tích điện; và ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là H.

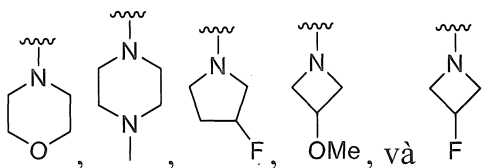
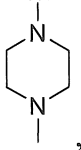
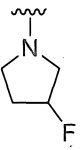
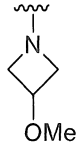
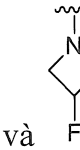
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là (C₁-C₆)-alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là (C₁-C₆)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là (C₁-C₄)-alkyl được thể. Trong một số phương án (C₁-C₆)-alkyl được thể với OMe, CN, hoặc halogenua. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là (C₁-C₄)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là $-(CH_2)_2OMe$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là Me.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là H. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là (C₁-C₆)-alkyl được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là (C₁-C₆)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là (C₁-C₄)-alkyl được thể. Trong một số phương án, (C₁-C₆)-alkyl được thể với OMe, CN, hoặc halogenua. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là (C₁-C₄)-alkyl không được thể. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy. Trong một số phương án, (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy là $-(CH_2)_2OMe$. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_y là Me.

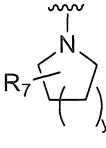
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x là Me; và R_y là Me.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thể hoặc không được thể. Trong một số phương án, vòng có 4-6 phần tử là heteroxycloalkyl được thể hoặc không được thể. Trong một số

phương án, heterocyclalkyl có 4-6 phần tử được thể được thể với halogenua của (C₁-C₆)alkyl. Trong một số phương án, vòng có 4-6 phần tử là heteroaryl được thể hoặc không được thể. Trong một số phương án, heteroaryl có 4-6 phần tử được thể được thể với halogenua của (C₁-C₆)alkyl. Trong một số phương án, vòng có 4-6 phần tử được

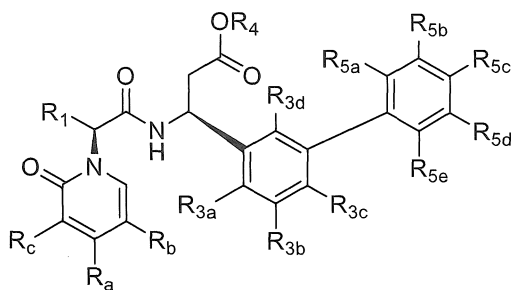
chọn từ , , , , và . Trong một số phương án, R_x và R_y cùng

được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành . Trong một số phương án, R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử

được thể hoặc không được thể có công thức , trong đó y là 0, 1 hoặc 2; và R₇ là H, halogenua, alkoxy, xycloalkyl có 3-5 phần tử spirocyclic, và heteroxycloalkyl có 3-5 phần tử spirocyclic.

Trong một số phương án, R_a là (C₁-C₅)-alkyl được thể tùy chọn với halogenua; R_b là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 4-5 phần tử được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua hoặc alkoxy (ví dụ, methoxy); và R_c là hydro, halogenua hoặc (C₁-C₅)-alkyl được thể tùy chọn với halogenua. Trong một số phương án, R_a là metyl được thể tùy chọn với halogenua; R_b là -(C₂-C₃)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 4-5 phần tử được thể tùy chọn với một hoặc nhiều halogenua (ví dụ, F); và R_c là hydro, halogenua hoặc metyl được thể tùy chọn với halogenua. Trong một số phương án, R_a là metyl hoặc CF₃; R_b là -(C₂-C₃)alkylen-N-(R_x)(R_y) trong đó R_x và R_y đều là metyl, hoặc trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 4-5 phần tử được thể tùy chọn với một hoặc nhiều F hoặc methoxy; và R_c là hydro, F, CH₂F, CHF₂, CF₃.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib):



trong đó

$R_1, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, R_a, R_b$, và R_c are như được định nghĩa ở trên đối với công thức (I);

R₄ là H; và

ít nhất một trong số R_a, R_b, và R_c là -(C₁-C₃)alkylen-N(R_x)(R_y);

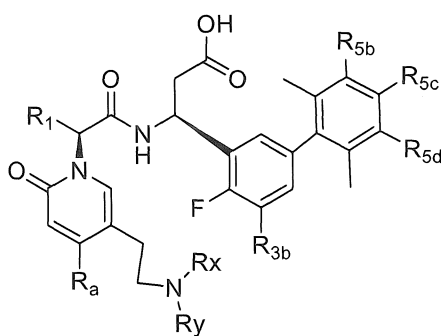
R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và methyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử; và

R_{3a}, và R_{3b} đều được chọn một cách độc lập từ từ nhóm chỉ bao gồm metyl và F.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được miêu tả trên Fig.1. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được miêu tả trên Fig.2. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được miêu tả trên Fig.3. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được miêu tả trên Fig.4.

Trong các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất có công thức (I) mà không phải là hợp chất được miêu tả trên Fig.1. Trong các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất có công thức (I) mà không phải là hợp chất được miêu tả trên Fig.2. Trong các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất có công thức (I) mà không phải là hợp chất được miêu tả trên Fig.3. Trong các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất có công thức (I) mà không phải là hợp chất được miêu tả trên Fig.4. Trong các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất có công thức (I) mà không phải là hợp chất được miêu tả trên Fig.2, Fig.3 hoặc Fig.4.

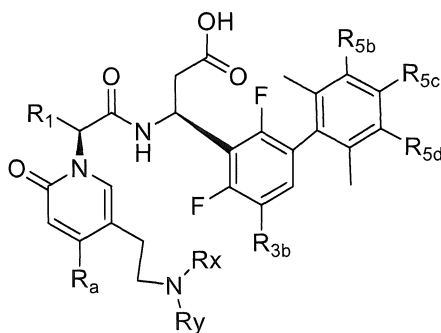
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIIa):



(IIIa),

trong đó R_1 , R_a , R_x , R_y , R_{3b} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , như được định nghĩa ở trên đối với công thức (I).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVa):



(IVa),

trong đó R_1 , R_a , R_x , R_y , R_{3b} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , như được định nghĩa ở trên đối với công thức (I).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

axit (3S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-biphenyl-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

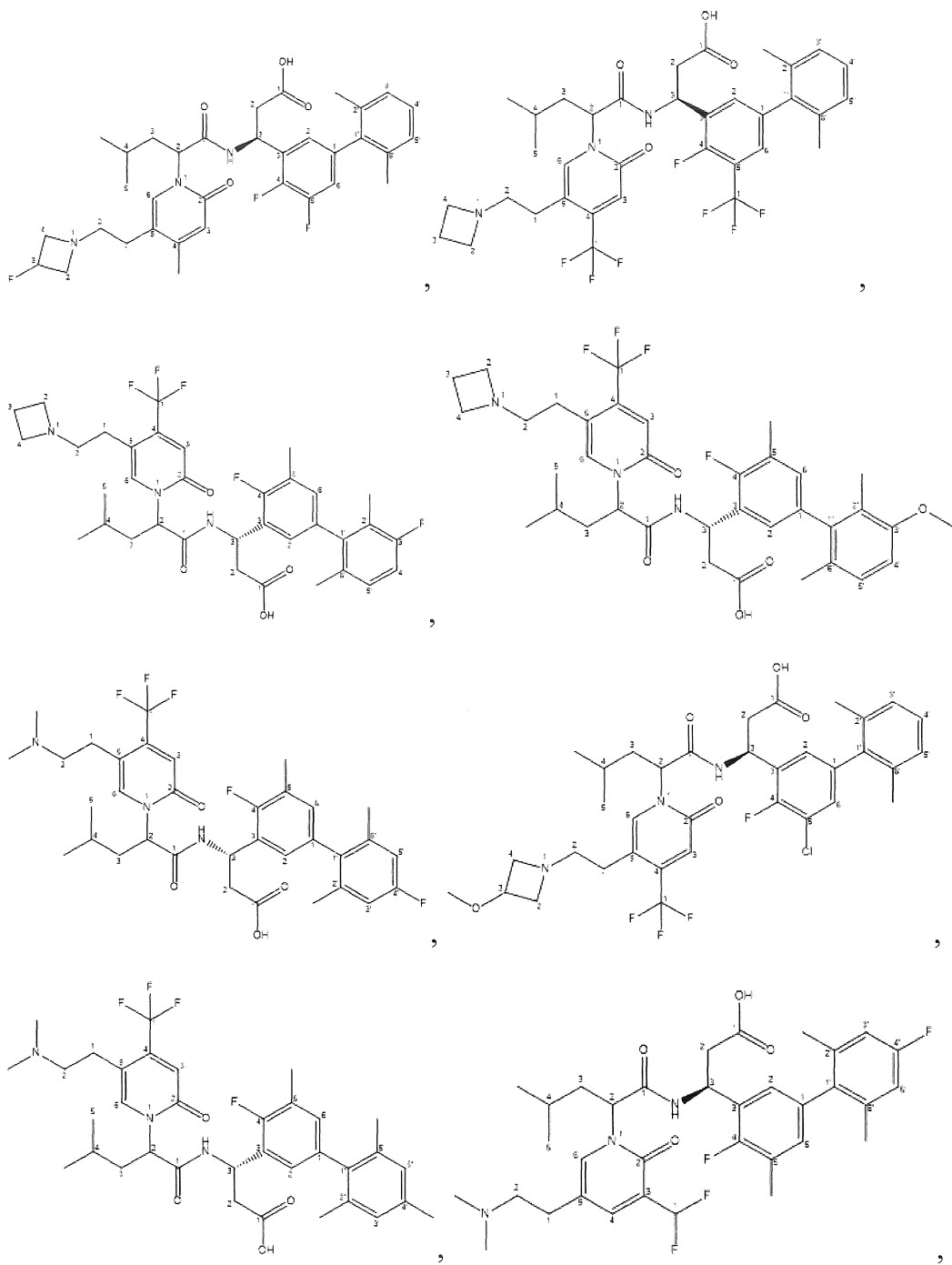
axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-biphenyl-3-yl)propanoic;

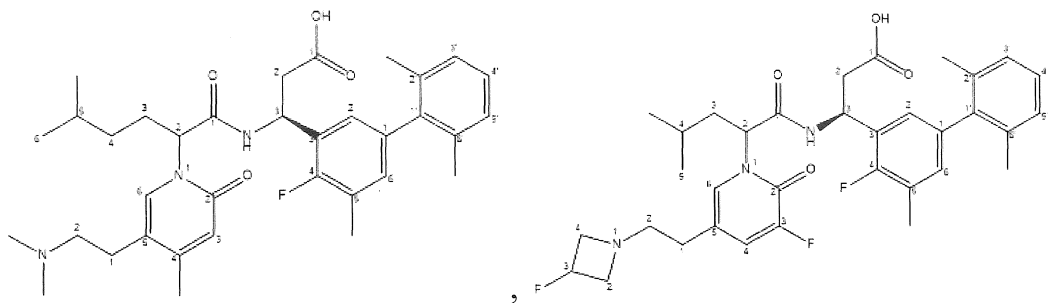
axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic; và

axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic.

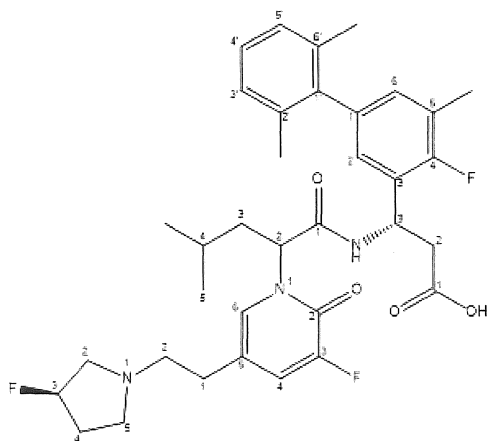
hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:



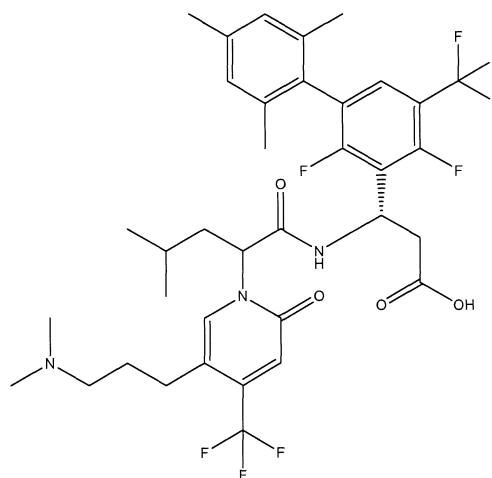
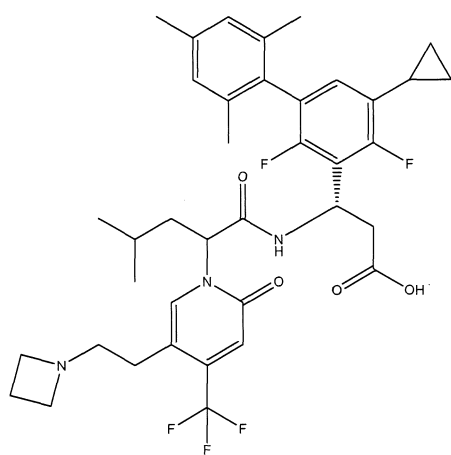


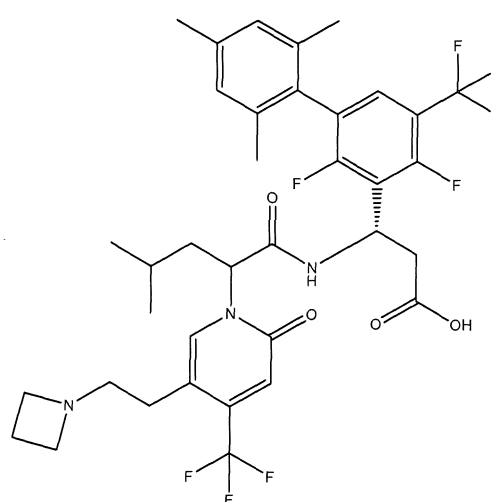
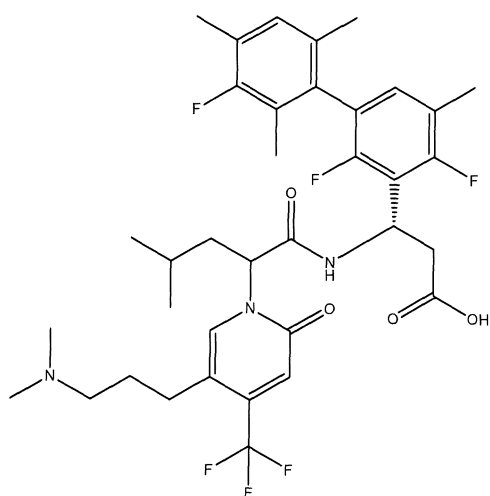
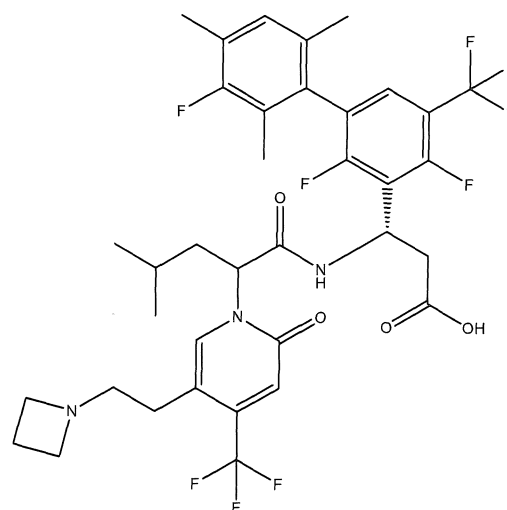
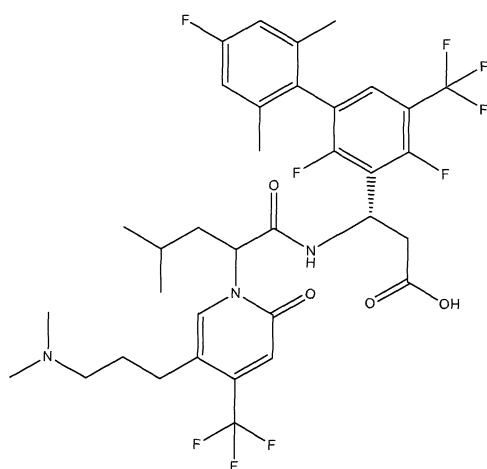
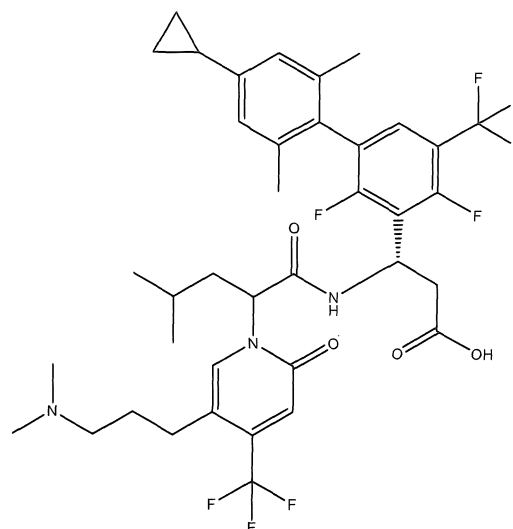
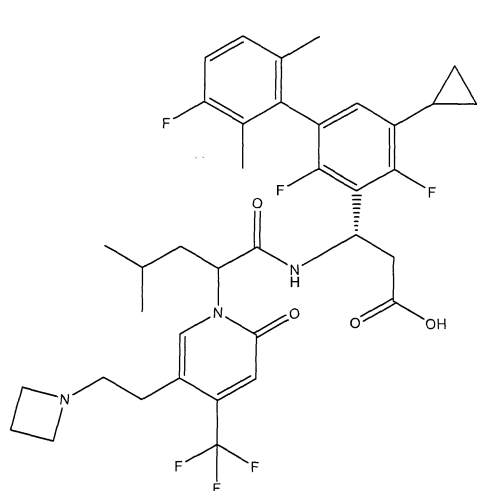
và

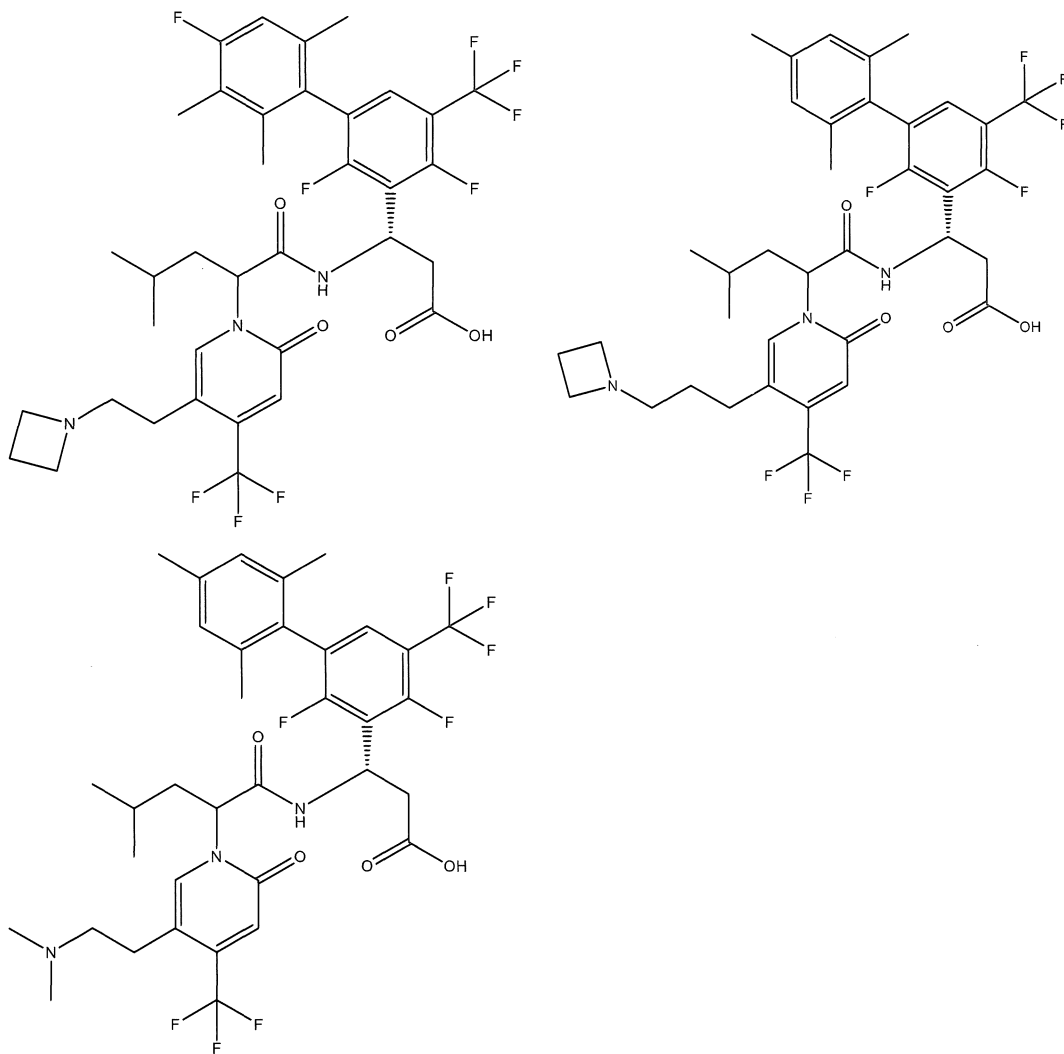


, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:







Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

axit (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

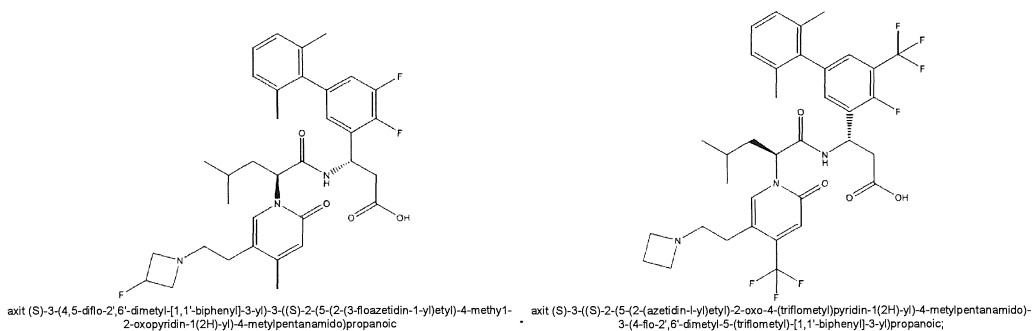
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

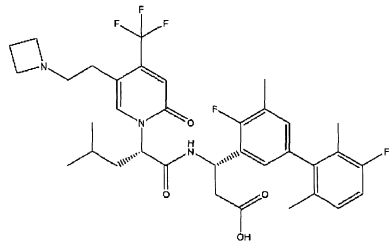
axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic; và

axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

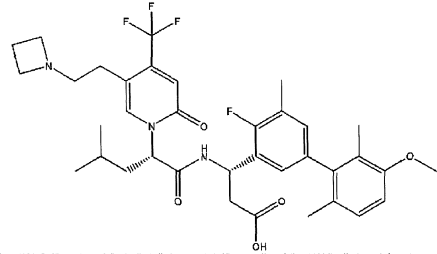
hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

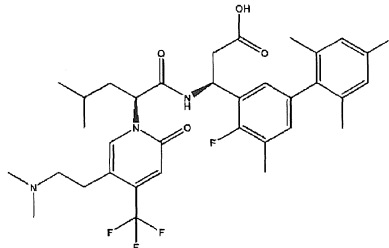




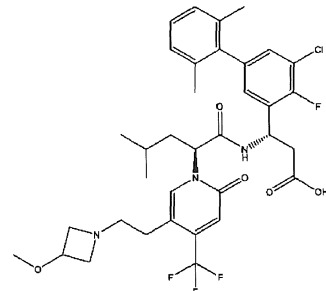
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



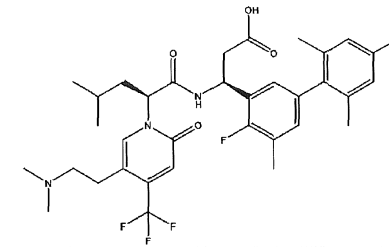
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



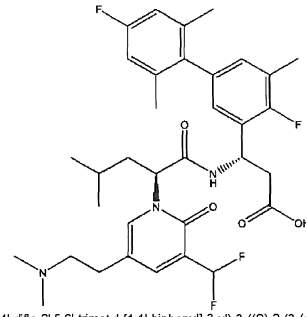
axit (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



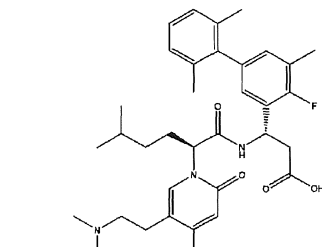
axit (S)-3-(5-clo-4-fluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



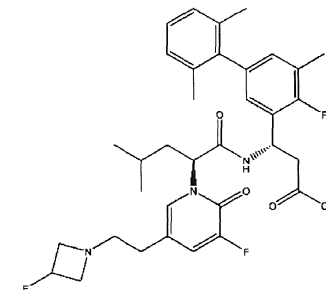
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



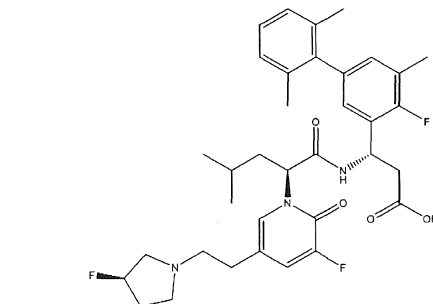
axit (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



axit (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



axit (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic

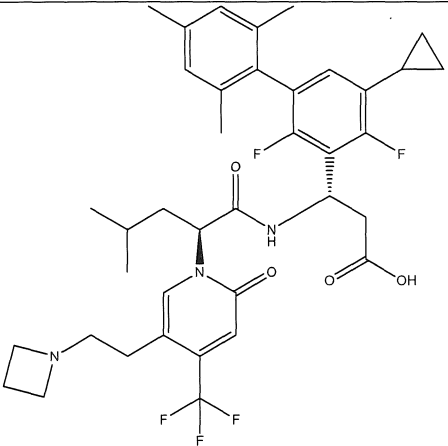
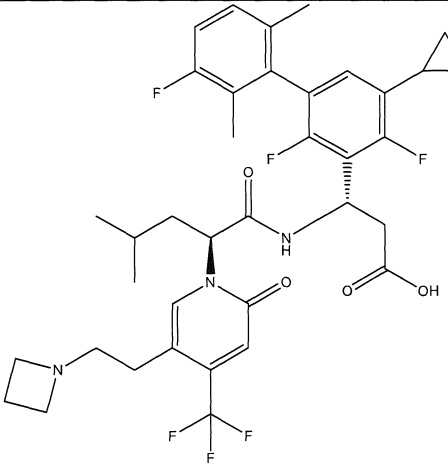
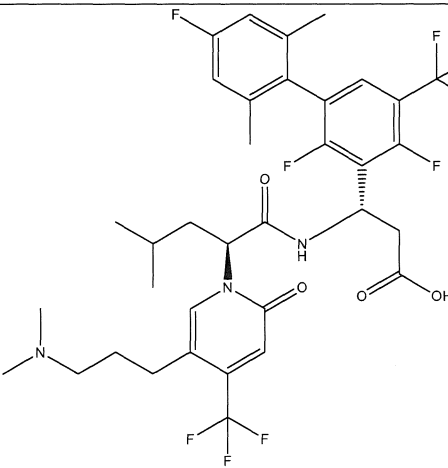
và

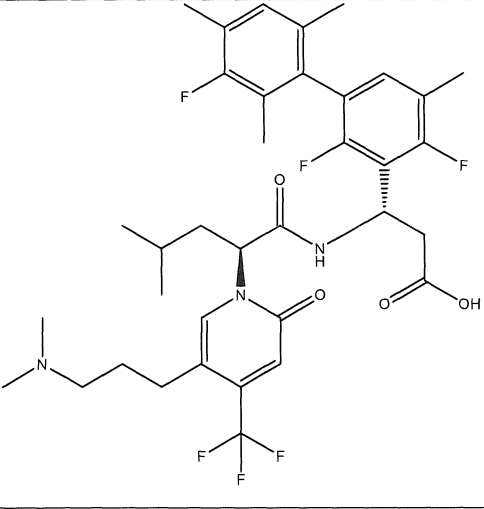
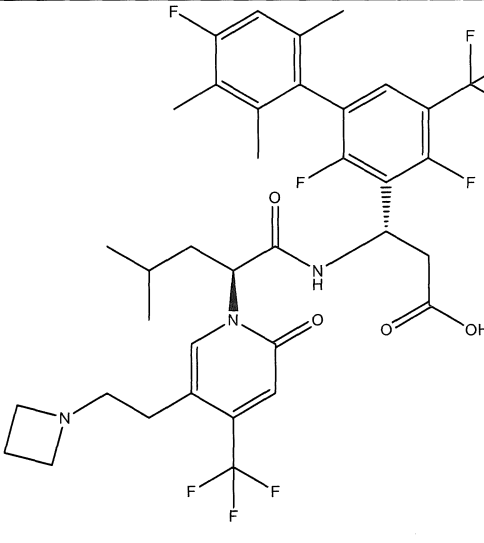
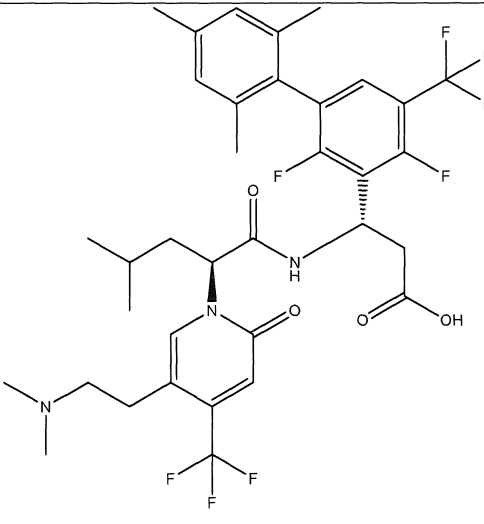
, hoặc các muối được dụng của

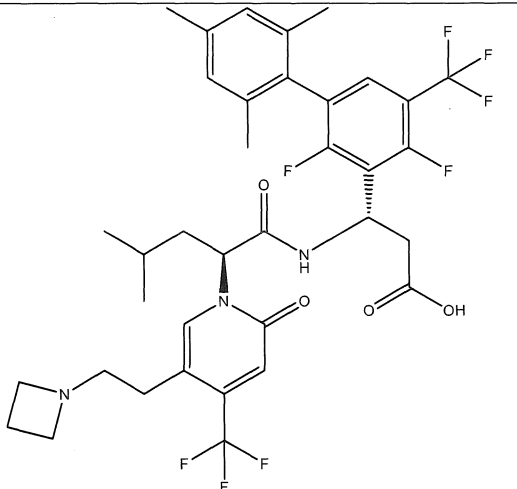
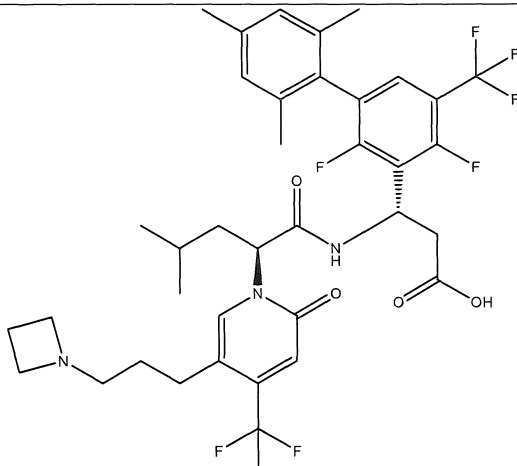
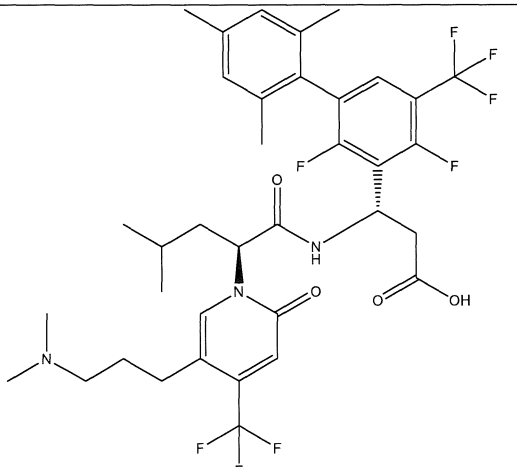
chúng.

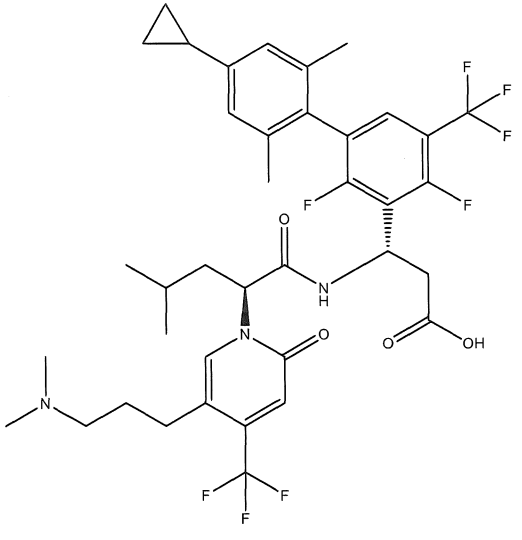
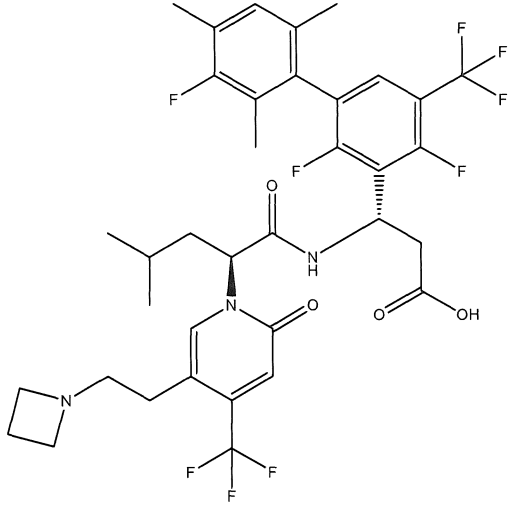
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó hợp chất này ở dưới dạng muối được dụng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

Cấu trúc	Tên gọi
	axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-cyclopropyl-2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
	axit (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-cyclopropyl-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
	axit (S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

Cấu trúc	Tên gọi
	axitin (3S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
	axitin (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
	axitin (S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic

Cấu trúc	Tên gọi
 The structure shows the (S)-isomer of axitinib. It features a central pyridine ring substituted with a trifluoromethyl group at position 4, a 2-oxo-4-methylpentanamido group at position 2, and a 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid group at position 3.	axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
 The structure shows the (S)-isomer of axitinib with a propyl chain instead of an ethyl chain in the azetidine ring. It features a central pyridine ring substituted with a trifluoromethyl group at position 4, a 2-oxo-4-methylpentanamido group at position 2, and a 3-((S)-2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid group at position 3.	axit (S)-3-((S)-2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
 The structure shows the (S)-isomer of axitinib with a dimethylamino group instead of an azetidine ring. It features a central pyridine ring substituted with a trifluoromethyl group at position 4, a 2-oxo-4-methylpentanamido group at position 2, and a 3-((S)-2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid group at position 3.	axit (S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic

Cấu trúc	Tên gọi
	axitin (S)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic
	axitin (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

CÁC DƯỢC PHẨM VÍ DỤ

Các hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế trong các dược phẩm khác nhau. Hợp chất có công thức (I) (bao gồm các hợp chất có công thức (Ia) và công thức (Ib) như được đề xuất trong bản mô tả này), cũng như các muối được dụng của chúng, có thể là thành phần dược hoạt tính (API-active pharmaceutical ingredient) được kết hợp với một hoặc nhiều thành phần khác để tạo thành dược phẩm chất thuốc. Dược phẩm chất thuốc (DS-drug substance) có thể bao gồm API (nghĩa là, hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng) và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, và/hoặc tá dược được dụng. (Các) chất mang, (các) chất pha loãng hoặc (các) tá dược có thể được chọn để tương thích với các thành phần khác của công thức bào chế và an toàn và hiệu quả một cách thích hợp cho liệu pháp đã định. Nồng độ trọng lượng

mong muốn của hợp chất có công thức (I) làm thành phần dược hoạt tính (API) có thể được kết hợp với các thành phần không hoạt tính khác để tạo thành chất thuốc (DS) trong mề bào chế. Các chế phẩm dược dụng có thể được bào chế để dùng theo đường thích hợp, ví dụ theo đường uống (bao gồm dưới dạng viên nang hoặc viên nén) ở các dạng liều lượng đơn vị. Các chế phẩm như này có thể được điều chế bằng cách cho kết hợp thành phần dược hoạt tính (API) bao gồm hợp chất có công thức (I) với (các) chất mang hoặc (các) tá dược.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm được bào chế cho việc dùng chất ức chế integrin integrin $\alpha_4\beta_7$ theo đường uống, chế phẩm này bao gồm hợp chất ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$ có công thức (I) dưới dạng API và chất mang dược dụng được bào chế để dùng trị liệu theo đường uống của $\alpha_4\beta_7$ hợp chất ức chế integrin.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc các muối dược dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (Ia), hoặc các muối dược dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (Ib), hoặc các muối dược dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối dược dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic hoặc các muối dược dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-

methylpentanamido)-3-(3',4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-biphenyl-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-biphenyl-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-

1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic axit hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-

methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

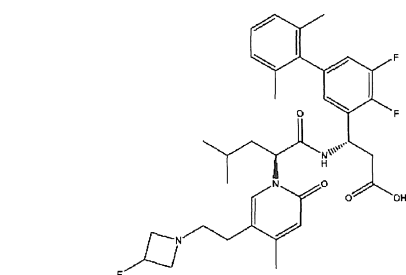
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

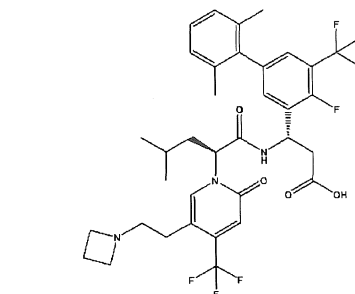
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần được hoạt tính (API).

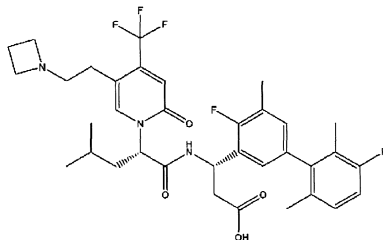
Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:



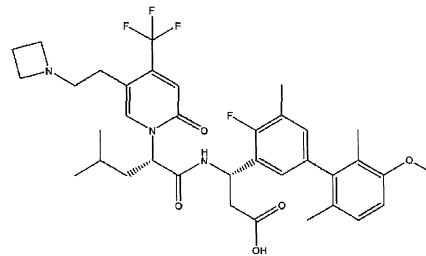
axit (S)-3-(4,5-difluoro-2,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



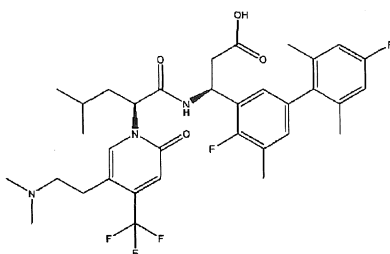
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2,6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



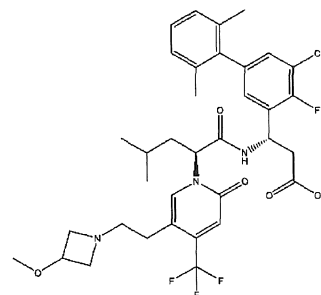
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



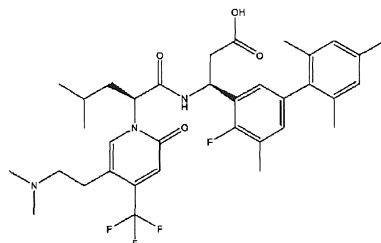
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



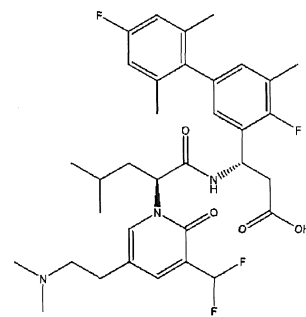
axit (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



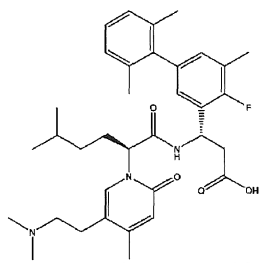
axit (S)-3-(5-chloro-4-fluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



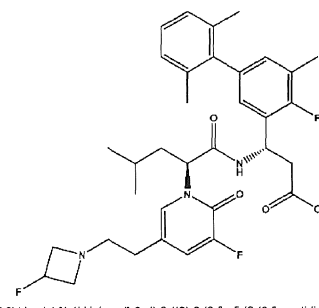
axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



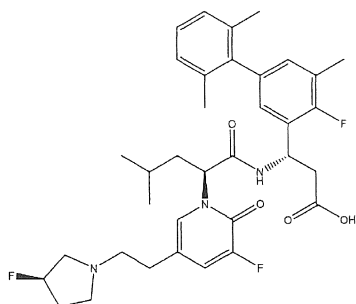
axit (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;



axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;



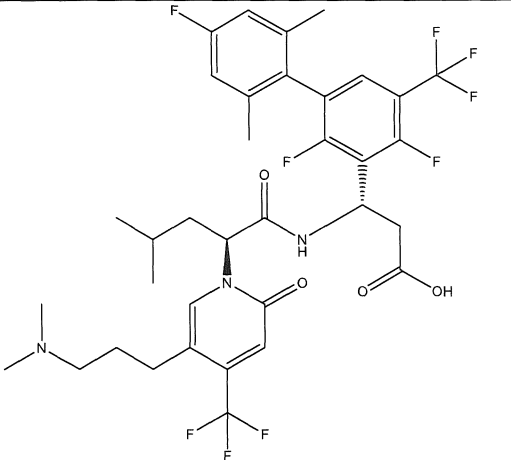
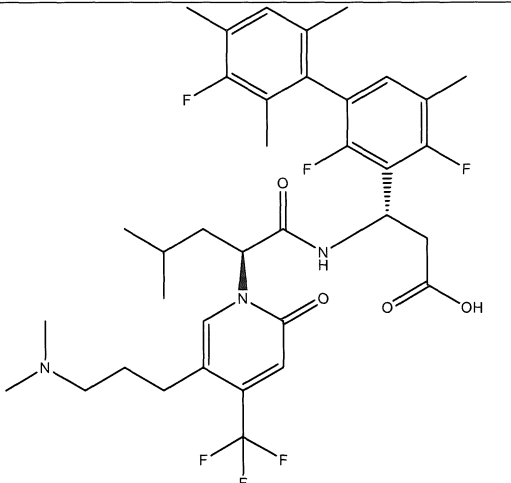
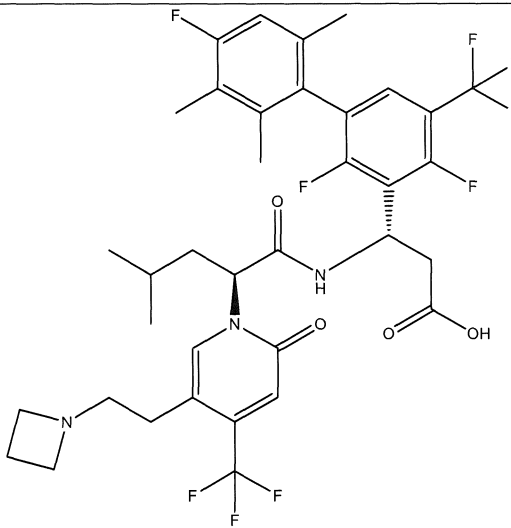
axit (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic

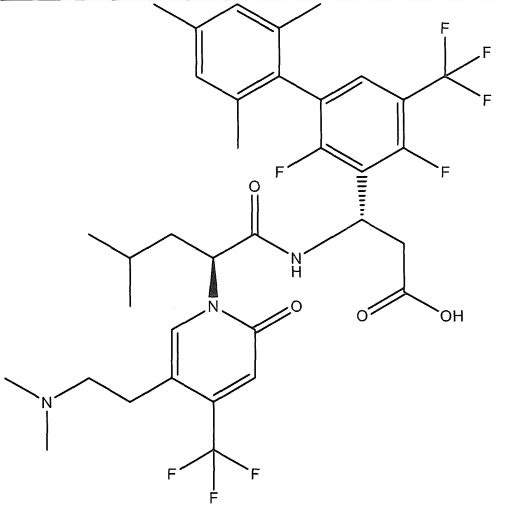
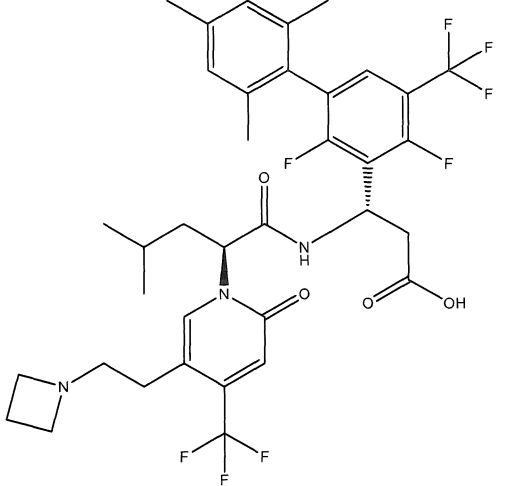
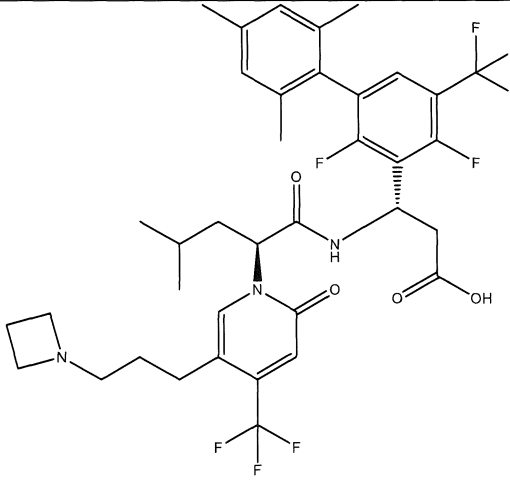


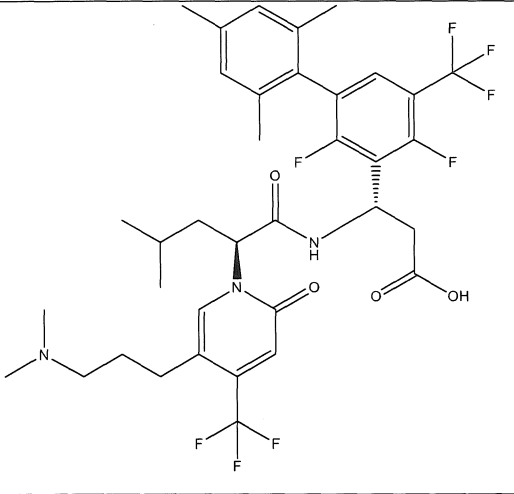
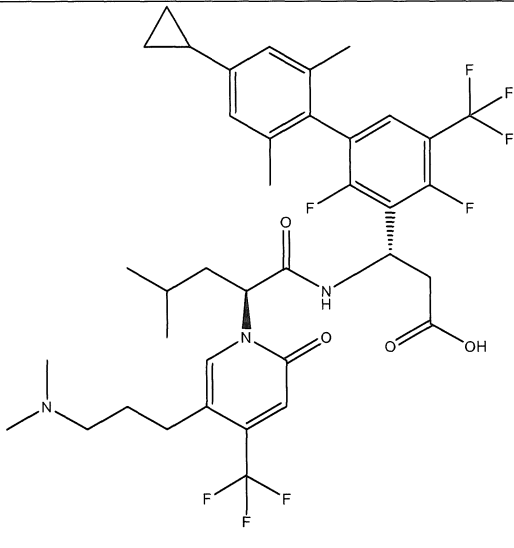
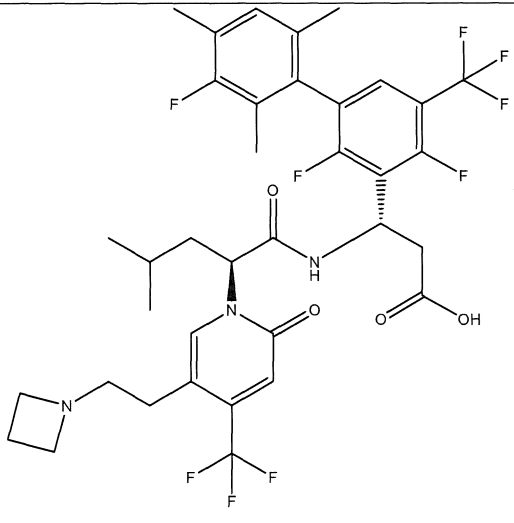
và axit (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dựng của chúng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm, hoặc các muối được dựng của chúng dưới dạng thành phần được hoạt tính (API):

Cấu trúc	Tên gọi
	axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-cyclopropyl-2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
	axit (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-cyclopropyl-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

Cấu trúc	Tên gọi
	axit (S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
	axit (3S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
	axit (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

Cấu trúc	Tên gọi
	axit (S)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic
	axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic
	axit (S)-3-((S)-2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

Cấu trúc	Tên gọi
	axit (S)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic
	axit (S)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic
	axit (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic.

Các chế phẩm được dụng bao gồm hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo nhiều quy trình khác nhau. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế với các tá dược, các chất pha loãng, hoặc các chất mang, và được tạo thành dạng viên nén, hoặc viên nang, và các dạng liều lượng phù hợp khác.

Các dược phẩm có thể cung cấp dưới các dạng liều lượng đơn vị có chứa lượng API được xác định trước bao gồm hợp chất có công thức (I) trên mỗi một liều lượng đơn vị. Các đơn vị này có thể chứa, lượng mong muốn của hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng, tùy thuộc vào tình trạng đang được điều trị, đường dùng và tuổi, cân nặng và tình trạng của bệnh nhân. Do đó, các liều đơn vị như vậy có thể được sử dụng với khoảng thời gian giữa các liều mong muốn. Nồng độ của hợp chất hoạt tính trong chế phẩm thuốc sẽ phụ thuộc vào các thông số và các sự cân nhắc áp dụng được khác nhau chẳng hạn như tốc độ hấp thụ, bất hoạt và bài tiết của thuốc cũng như các yếu tố khác được biết đến với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cần lưu ý rằng các giá trị liều lượng cũng sẽ thay đổi theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng cần được giảm bớt. Cần phải hiểu thêm rằng đối với bất kỳ đối tượng cụ thể nào, các chế độ liều lượng cụ thể phải được điều chỉnh theo thời gian tùy theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn của người quản lý hoặc giám sát việc sử dụng các chế phẩm, và các khoảng nồng độ được nêu trong bản mô tả này là chỉ làm ví dụ và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi hoặc cách thực hành của chế phẩm được yêu cầu bảo hộ. Thành phần hoạt tính có thể được sử dụng cùng một lúc, hoặc có thể được chia thành một số liều lượng nhỏ hơn để sử dụng trong các khoảng thời gian khác nhau.

Trong các phương án nhất định, phương thức dùng hợp chất hoạt tính là theo đường miệng. Các chế phẩm dùng đường miệng nói chung sẽ bao gồm chất pha loãng trở hoặc chất mang ăn được. Chúng có thể được bọc trong các viên nang gelatin hoặc được nén thành các viên nén. Đối với mục đích trị liệu bằng đường miệng, hợp chất hoạt tính có thể kết hợp với các tá dược và được sử dụng ở dạng các viên nén, các viên ngậm dẹt hoặc các viên nang. Các tác nhân liên kết tương thích được dụng, và/hoặc các nguyên liệu tá chất có thể được bao gồm như một phần của chế phẩm. Các dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) được bào chế để phân phối qua đường miệng có thể được điều chế ở dạng liều đơn vị, chẳng hạn như viên nang cường độ liều lượng mong muốn của hợp chất có công thức (I). Đối với việc dùng theo đường miệng ở dạng lỏng, các thành phần thuốc uống có thể được kết hợp với bất kỳ chất mang trợ dụng không độc hại dùng theo đường miệng chẳng hạn như etanol, glyxerol, nước và các chất tương tự. Đối với việc dùng theo đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với chất mang trợ dụng không độc hại dùng theo đường

miệng. Các ví dụ khác về các tá dược, các chất pha loãng, và các chất mang phù hợp với các công thức bào chế này bao gồm các chất sau: các chất độn và các chất kéo dài chẳng hạn như tinh bột, và đường; và các tác nhân liên kết chẳng hạn như các dẫn xuất xenluloza. Hơn nữa, khi muốn hoặc khi cần thiết, chất kết dính, chất bôi trơn, tác nhân phân hủy và tác nhân tạo màu thích hợp cũng có thể được đưa vào trong hỗn hợp. Các chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, đường tự nhiên, gôm tự nhiên và tổng hợp, và các chất tương tự. Các chất bôi trơn và/hoặc chất chảy có thể được sử dụng ở các dạng liều lượng này.

Viên nén, thuốc viên, viên con nhộng, thuốc dẹt và các loại tương tự có thể chứa bất kỳ thành phần nào sau đây, hoặc các hợp chất có bản chất tương tự: chất kết dính chẳng hạn như xenluloza vi tinh thể, gôm tragacanth hoặc gelatin; tá dược chẳng hạn như tinh bột hoặc lactoza, tác nhân phân hủy chẳng hạn như axit alginic, Primogel hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn chẳng hạn như magie stearate hoặc Sterot; chất chảy chẳng hạn như silicon dioxit dạng keo; tác nhân tạo ngọt chẳng hạn như sucroza hoặc saccharin; hoặc tác nhân tạo hương vị chẳng hạn như bạc hà, metyl salixylat, hoặc hương liệu cam. Khi dạng đơn vị liều lượng là viên nang, nó có thể chứa chất mang lỏng chẳng hạn như dầu béo ngoài các loại nguyên liệu nêu trên. Ngoài ra, các dạng đơn vị liều lượng có thể chứa nhiều nguyên liệu khác làm thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều lượng, ví dụ, các lớp phủ đường, hoặc các tác nhân đường ruột khác.

Hợp chất này có thể được dùng làm thành phần của dịch chiết rượu, hỗn dịch, siro, viên nhện, hoặc tương tự. Siro có thể chứa, ngoài (các) hợp chất hoạt tính, sucroza hoặc chất ngọt làm tác nhân tạo ngọt và một số chất bảo quản, thuốc nhuộm và chất tạo màu và chất tạo hương.

Các hợp chất có thể được bào chế dưới dạng các dung dịch thích hợp để dùng theo đường tiêm, ví dụ, bằng đường tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được hòa tan trong dung dịch đệm phù hợp. Dược phẩm chứa nồng độ mong muốn của hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế dưới dạng dung dịch thuốc tiêm trong (hữu ích, ví dụ, trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật).

CÁC PHƯƠNG PHÁP VÍ DỤ

Các hợp chất ức chế $\alpha_4\beta_7$ rất hữu ích để phát triển các loại thuốc dùng để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn. Các bệnh nhân mắc bệnh viêm loét đại tràng (UC) và bệnh Crohn (CD) bị viêm tự miễn dịch trong đường tiêu hóa và đối với nhiều bệnh nhân trong số này, các tế bào T nhớ $CD4^+$ thúc đẩy sự tiến triển và bùng phát của bệnh thông qua khả năng tiết ra chất chống viêm, các cytokin hiệu lực trong ruột, tác động đến các tế bào và mô miễn dịch xung quanh. Sự tiến triển và bùng phát của các tình trạng bệnh này được cho là bao gồm sự thoát mạch của các tế bào T ra khỏi máu để xâm nhập vào mô trong ruột dẫn đến các tình trạng viêm được tìm thấy trong UC và CD thông qua các cơ chế liên quan đến integrin. Sự ức chế $\alpha_4\beta_7$ có thể phá vỡ cơ chế này, do đó ngăn cản sự khu trú của tế bào T vào mô và điều trị và ngăn ngừa hiệu quả các bệnh chẳng hạn như UC và CD. Tế bào T di chuyển đến ruột yêu cầu biểu hiện trên bề mặt CỦA integrin $\alpha_4\beta_7$ và thụ thể chemokin CCR9. Trong khi CCR9 được tế bào sử dụng để di chuyển chống lại gradient của CCL25 được biểu hiện trong ruột non, $\alpha_4\beta_7$ là một phân tử kết nối mà liên kết với phối tử, phân tử dính tế bào số mang addressin niêm mạc 1 (MAdCAM-1). Integrin $\alpha_4\beta_7$ liên kết MAdCAM-1 với ái lực cao tạo điều kiện thuận lợi cho việc lăn và bám dính chắc chắn của các tế bào sau khi thoát mạch vào trong mô.

Các dược phẩm có thể bao gồm các hợp chất mà ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$ trên các tế bào viêm mà cho phép kết dính các tế bào này với phân tử dính tế bào số mang addressin niêm mạc-1 (MAdCAM-1), và ức chế hoặc ngăn chặn các tế bào này xâm nhập vào lớp đệm niêm mạc ruột và mô lympho liên kết ở ruột.

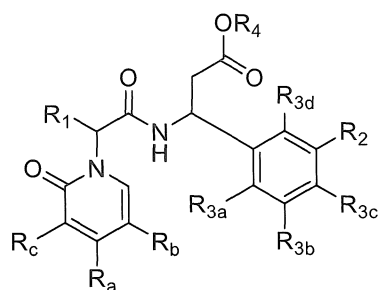
Các hợp chất có công thức (I) được đánh giá bằng cách sử dụng xét nghiệm phân cực huỳnh quang (FP), như được mô tả trong Ví dụ 5. Các xét nghiệm FP được sử dụng để đánh giá hiệu lực của các hợp chất trên protein tinh khiết. Các xét nghiệm FP bao gồm việc đo các miền ngoại bì dị dime của integrin $\alpha\beta$ đã được tinh sạch hoặc phần đầu liên kết vào các phối tử bị cắt cụt hoặc thay thế. Các kết quả của xét nghiệm FP đối với các hợp chất ví dụ có công thức (I) được bộc lộ ở trong bản mô tả này.

Các hợp chất có công thức (I) được đánh giá thêm bằng cách sử dụng xét nghiệm liên kết phối tử (LBA) như được mô tả trong Ví dụ 6 để kiểm tra hiệu lực hợp chất của liên kết phối tử tự do với các thụ thể biểu hiện trên tế bào. Thử nghiệm liên kết phối tử MAdCAM sử dụng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy để đo sự liên kết của MAdCAM-1-

Fc được ghi nhận huỳnh quang với các tế bào RPMI 8866 khi có mặt Mn^{++} . Xét nghiệm này đánh giá sự liên kết của các hợp chất với các thụ thể có chiều dài toàn phần tự nhiên trên bề mặt tế bào. Một ưu điểm của xét nghiệm liên kết phối tử MAdCAM là khả năng định lượng và phân biệt hoạt tính của các hợp chất tiềm năng mà vượt quá giới hạn độ nhạy chức năng của xét nghiệm FP [$\sim 10nM$ trong Mn]. Các xét nghiệm liên kết phối tử (LBA) được sử dụng để kiểm tra hiệu lực của hợp chất và tính chọn lọc của liên kết phối tử tự do với các thụ thể biểu hiện trên tế bào.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có thể được chọn từ một hoặc nhiều phương án trong số phương án được đánh số ở dưới đây:

1. Hợp chất có công thức (I):



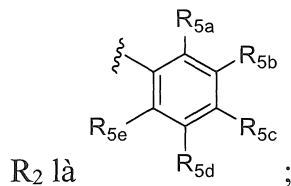
(I)

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_4) -alkylen- (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} , và R_{3d} là H;

R_4 là H, (C₁-C₄)-alkyl hoặc được thế hoặc không được thế;

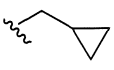
R_{5a} , và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy; và

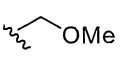
R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R_1 là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl.

3. Hợp chất theo phương án 2, trong đó R_1 là iso-butyl.

4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R_1 là .

5. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R_1 là .

6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-5, trong đó R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, (C₁-C₅)-

alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế, CF₃, C(H)F₂, và C(F)H₂.

7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua và (C₁-C₄)-alkyl.
8. Hợp chất theo phương án 7, trong đó halogenua là Cl hoặc F.
9. Hợp chất theo phương án 7 hoặc 8, trong đó (C₁-C₄)-alkyl là metyl.
10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-7, trong đó R_{3a} là metyl; và R_{3b} là F.
11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-7, trong đó R_{3a} là F; và R_{3b} là metyl.
12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-11, trong đó R₄ là H.
13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-11, trong đó R₄ là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl.
14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-13, trong đó R_{5a} và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, và (C₁-C₄)-alkyl được thế hoặc không được thế.
15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là halogenua.
16. Hợp chất theo phương án 15, trong đó R_{5a} là F hoặc Cl.
17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là CF₃.
18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là C(H)F₂.

19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là $C(F)H_2$.
20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là (C_1-C_4) -alkyl không được thế.
21. Hợp chất theo phương án 20, trong đó R_{5a} là metyl.
22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là (C_1-C_5) -alkyl được thế, được thế với ít nhất một halogenua.
23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thế.
24. Hợp chất theo phương án 23, trong đó R_{5a} là OMe.
25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là halogenua.
26. Hợp chất theo phương án 25, trong đó R_{5e} là F hoặc Cl.
27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là CF_3 .
28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là $C(H)F_2$.
29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là $C(F)H_2$.
30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkyl không được thế.
31. Hợp chất theo phương án 30, trong đó R_{5e} là metyl.
32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là (C_1-C_5) -alkyl được thế, được thế với ít nhất một halogenua.

33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thể.
34. Hợp chất theo phương án 33, trong đó R_{5e} là OMe.
35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-34, trong đó R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thể hoặc không được thể, và (C_1-C_4) -alkoxy được thể hoặc không được thể.
36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là H.
37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là halogenua.
38. Hợp chất theo phương án 37, trong đó R_{5b} là Cl hoặc F.
39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là CF_3 .
40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là $C(H)F_2$.
41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là $C(F)H_2$.
42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là (C_1-C_4) -alkyl không được thể.
43. Hợp chất theo phương án 37, trong đó R_{5b} là methyl.
44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thể.
45. Hợp chất theo phương án 44, trong đó R_{5b} là OMe.

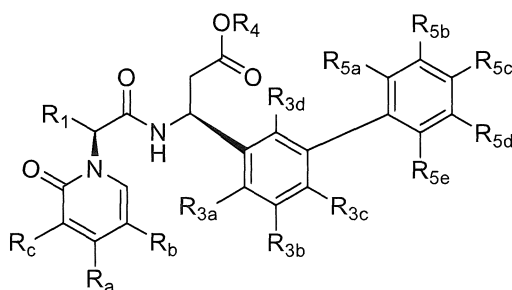
46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là (C_3-C_6) -xycloalkyl không được thể.
47. Hợp chất theo phương án 46, trong đó R_{5b} là xyclopropyl.
48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là H.
49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là halogenua.
50. Hợp chất theo phương án 49, trong đó R_{5c} là Cl hoặc F.
51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là CF_3 .
52. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là $C(H)F_2$.
53. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là $C(F)H_2$.
54. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là (C_1-C_4) -alkyl không được thể.
55. Hợp chất theo phương án 54, trong đó R_{5c} là metyl.
56. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thể.
57. Hợp chất theo phương án 56, trong đó R_{5c} là OMe.
58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là (C_3-C_6) -xycloalkyl không được thể.
59. Hợp chất theo phương án 58, trong đó R_{5b} là xyclopropyl.
60. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là H.

61. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là halogenua.
62. Hợp chất theo phương án 61, trong đó R_{5d} là Cl hoặc F.
63. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là CF_3 .
64. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là $C(H)F_2$.
65. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là $C(F)H_2$.
66. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là (C_1-C_4) -alkyl không được thế.
67. Hợp chất theo phương án 66, trong đó R_{5d} là metyl.
68. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-67, trong đó R_{5d} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thế.
69. Hợp chất theo phương án 68, trong đó R_{5d} là OMe.
70. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-67, trong đó R_{5d} là (C_3-C_6) -xycloalkyl không được thế.
71. Hợp chất theo phương án 70, trong đó R_{5d} là xyclopropyl.
72. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} , và R_{5d} đều là H.
73. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là H.
74. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là Me.

75. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là halogenua.
76. Hợp chất theo phương án 75, trong đó R_a là Cl hoặc F.
77. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là CF_3 .
78. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $C(H)F_2$.
79. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $C(F)H_2$.
80. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ không được thế.
81. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ được thế, được thế với F hoặc OMe.
82. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là H.
83. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là Me.
84. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là halogenua.
85. Hợp chất theo phương án 84, trong đó R_b là Cl hoặc F.
86. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là CF_3 .
87. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $C(H)F_2$.

88. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $C(F)H_2$.
89. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ không được thể.
90. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ được thể, được thể với F hoặc OMe.
91. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là H.
92. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là Me.
93. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là halogenua.
94. Hợp chất theo phương án 93, trong đó R_c là Cl hoặc F.
95. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là CF_3 .
96. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $C(H)F_2$.
97. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $C(F)H_2$.
98. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ không được thể.
99. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ được thể, được thể với F hoặc OMe.
100. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-99, trong đó R_x là H.

101. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-99, trong đó R_x là (C_1-C_6) -alkyl không được thế.
102. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-100, trong đó R_y là H.
103. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-100, trong đó R_y là (C_1-C_6) -alkyl không được thế.
104. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, 80-81, 89-90, và 98-99, trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử không được thế.
105. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, 80-81, 89-90, và 98-99, trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thế, được thế với ít nhất một halogenua, (C_1-C_4) alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc OMe.
106. Hợp chất theo phương án 104 hoặc 105, trong đó vòng có 4-6 phần tử là heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử.
107. Hợp chất theo phương án 104 hoặc 105, trong đó vòng có 4-6 phần tử là heteroxycloalkyl có 4-5 phần tử.
108. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó

ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_3)\text{alkylen}-N(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và methyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thể hoặc không được thể; và

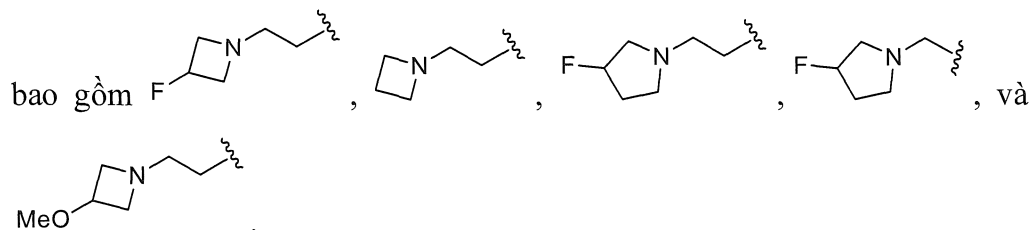
R_{3a} , và R_{3b} đều được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm methyl và F.

109. Hợp chất theo phương án 108, trong đó R_{5a} , và R_{5e} độc lập là (C_1-C_4) alkyl không được thể.

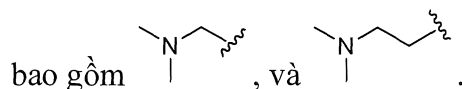
110. Hợp chất theo phương án 108 hoặc 109, trong đó R_b là $-(C_1-C_3)\text{alkylen}-N(R_x)(R_y)$ không được thể.

111. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, $C(H)F_2$, CF_3 , và Me.

112. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_b được chọn từ nhóm chỉ

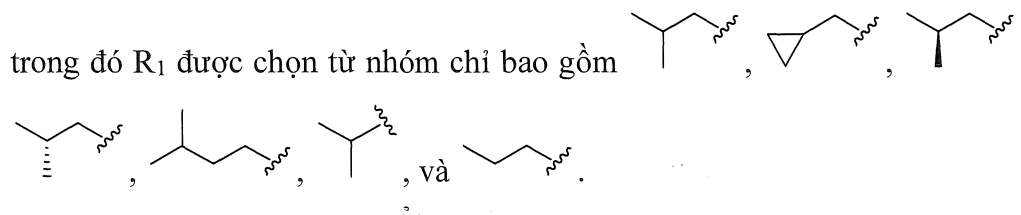


113. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_b được chọn từ nhóm chỉ



114. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_c là H hoặc F.

115. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 108-114,



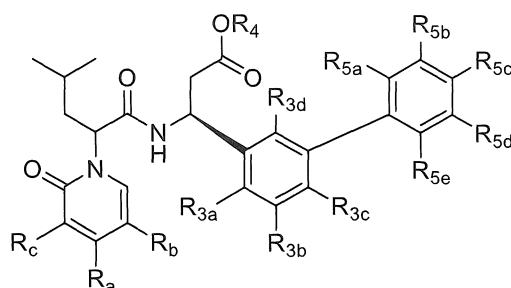
116. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là CF_3 .
117. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là $C(H)F_2$.
118. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là $C(F)H_2$.
119. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là methyl.
120. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là OMe.
121. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là F hoặc Cl.
122. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là H.
123. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là CF_3 .
124. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là $C(H)F_2$.
125. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là $C(F)H_2$.
126. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là methyl.
127. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là OMe.
128. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là F hoặc Cl.

129. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là H.
130. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là CF_3 .
131. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là $C(H)F_2$.
132. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là $C(F)H_2$.
133. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là metyl.
134. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là OMe.
135. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là F hoặc Cl.
136. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là H.
137. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là CF_3 .
138. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là $C(H)F_2$.
139. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là $C(F)H_2$.
140. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là metyl.
141. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là OMe.

142. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là F hoặc Cl.
143. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là CF_3 .
144. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là $C(H)F_2$.
145. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là $C(F)H_2$.
146. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là metyl.
147. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là OMe.
148. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là F hoặc Cl.
149. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-121, trong đó ít nhất một trong số R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} là H.
150. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-121, trong đó ít nhất hai trong số R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} là H.
151. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-121, trong đó R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} là H.
152. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là H.
153. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là metyl.
154. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là halogenua.

155. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là CF_3 .
156. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là $C(H)F_2$.
157. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là $C(F)H_2$.
158. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là OMe.
159. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là H.
160. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là methyl.
161. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là halogenua.
162. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là CF_3 .
163. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là $C(H)F_2$.
164. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là $C(F)H_2$.
165. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là OMe.
166. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là OCF_3 .
167. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là xyclopropyl.

168. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-151, trong đó R_{3a} là methyl và R_{3b} là F.
169. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-151, trong đó R_{3a} là F và R_{3b} là methyl.
170. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của Fig.1, hoặc đồng phân đối quang của chúng.
171. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ic)



(Ic)

hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế, -OCF₃, và -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế hoặc không được thế; với điều kiện là một trong số R_a , R_b , và R_c là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y);

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế;

R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heterocycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua,

CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, -CN, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, và -(C₁-C₄)-alkoxy;

R_{5a}, và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy; và

R_{5b}, R_{5c}, và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng.

172. Hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

axit (3S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic;

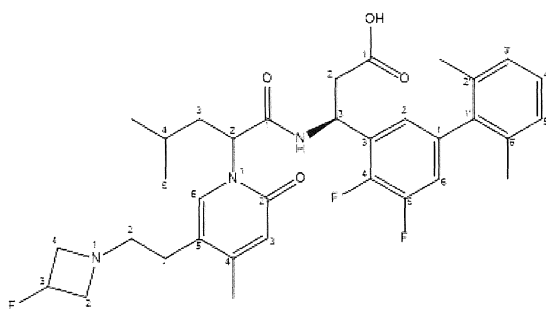
axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic; và

axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic,

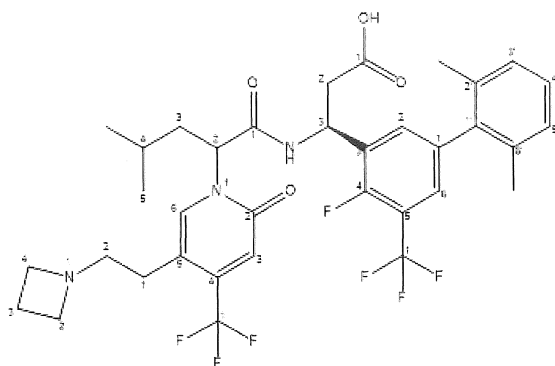
hoặc các muối được dụng của chúng.

173. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



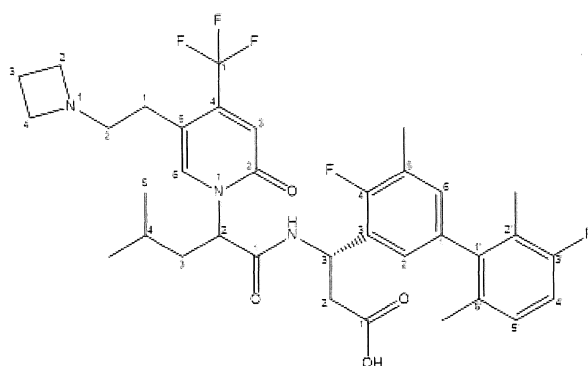
hoặc các muối được dụng của chúng.

174. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



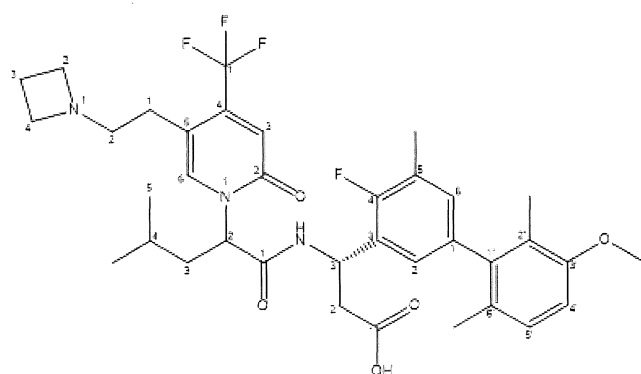
hoặc các muối được dụng của chúng.

175. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



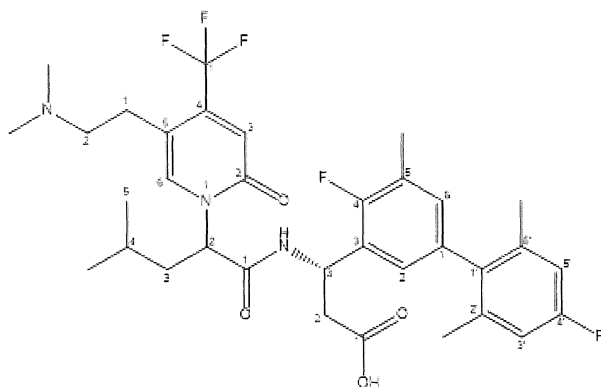
hoặc các muối được dụng của chúng.

176. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



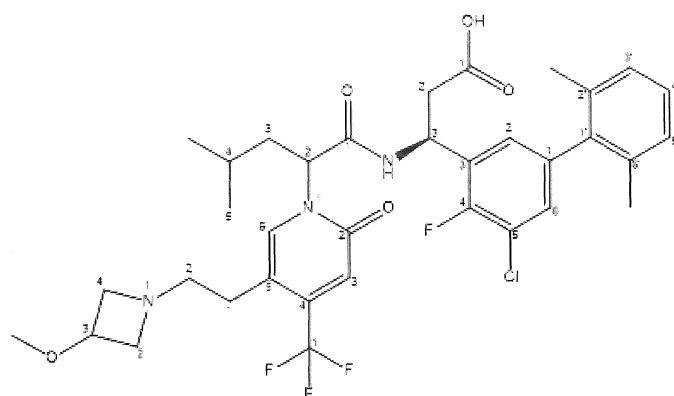
hoặc các muối được dụng của chúng.

177. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



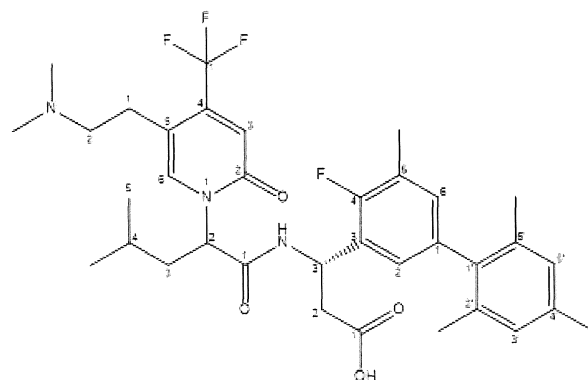
hoặc các muối được dụng của chúng.

178. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



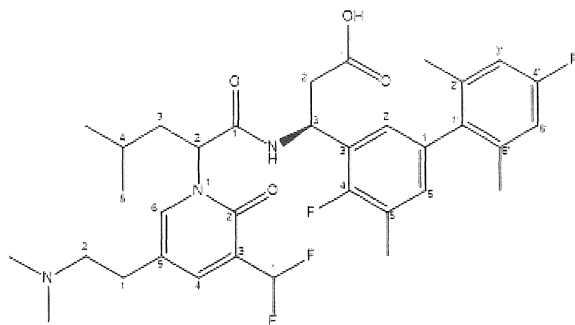
hoặc các muối được dụng của chúng.

179. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



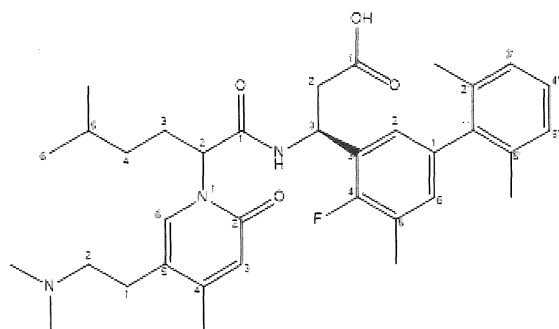
hoặc các muối được dụng của chúng.

180. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



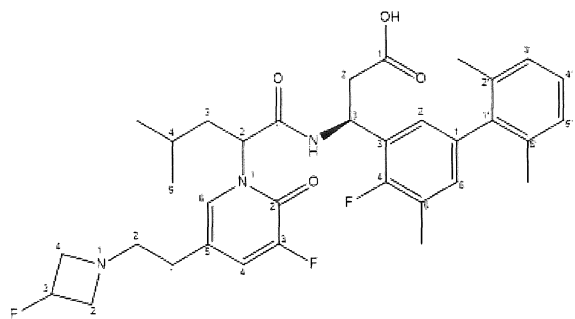
hoặc các muối được dụng của chúng.

181. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



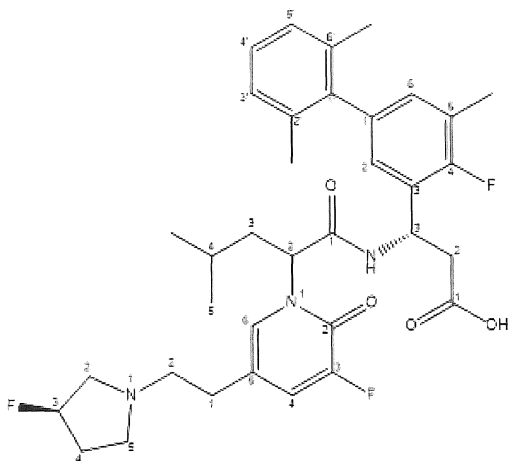
hoặc các muối được dụng của chúng.

182. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



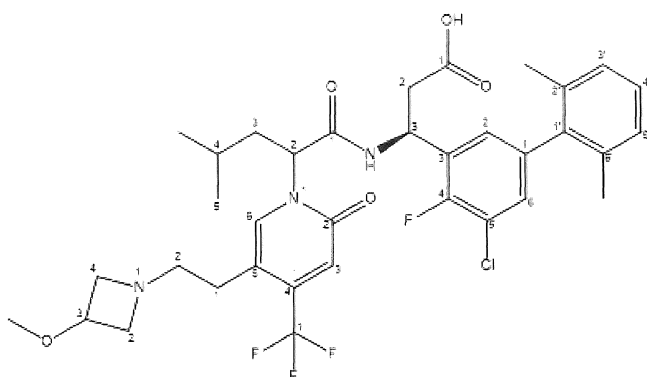
hoặc các muối được dụng của chúng.

183. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



hoặc các muối được dụng của chúng.

184. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



hoặc các muối được dụng của chúng.

185. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

186. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

187. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-

methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

188. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
189. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
190. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
191. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-biphenyl-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
192. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
193. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-biphenyl-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
194. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

195. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
196. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
197. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
198. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
199. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
200. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
201. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
202. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-

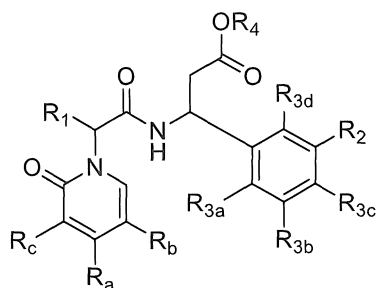
- yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
203. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
204. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
205. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
206. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
207. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
208. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
209. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208; và tá dược được dụng.
210. Phương pháp ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$ trong tế bào, bao gồm bước cho tiếp xúc tế bào với hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208 dưới

các điều kiện có hiệu quả để làm giảm độ bám dính của tế bào vào MAdCAM-1.

211. Phương pháp làm giảm độ bám dính của tế bào bao gồm integrin $\alpha_4\beta_7$ vào MAdCAM-1, phương pháp này bao gồm bước cho tiếp xúc tế bào với hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208 dưới các điều kiện có hiệu quả để làm giảm độ bám dính của tế bào vào MAdCAM-1.

212. Phương pháp điều trị bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, hoặc bệnh Crohn, bao gồm dùng cho đối tượng cần dùng một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có thể là hợp chất có công thức (I):



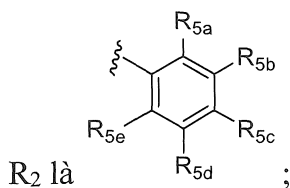
(I)

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và $(C_1-C_6)-alkyl$ được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế, CF₃, C(H)F₂, và C(F)H₂;

R_{3c} , và R_{3d} là H;

R_4 là H;

R_{5a} là metyl;

R_{5b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

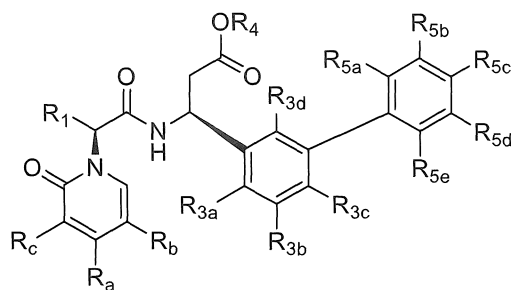
R_{5c} là metyl;

R_{5d} là H;

R_{5e} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có thể là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

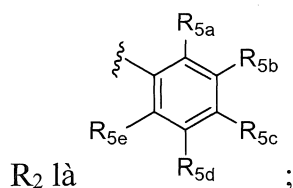
trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$;

ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_3)alkylen-N(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và metyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế ;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_4) -alkylen- (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;



R_{3a} , và R_{3b} đều được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm metyl và F, và R_{3a} là halogenua;

R_{3c} , và R_{3d} là H;

R_4 là H, (C_1-C_4) -alkyl hoặc được thế hoặc không được thế;

R_{5a} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy; và

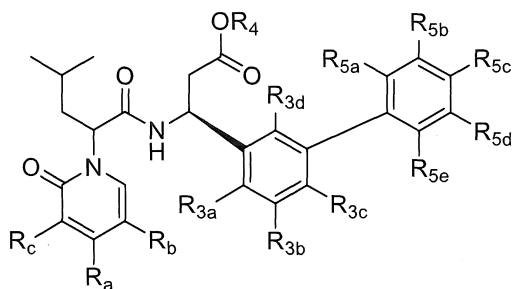
R_{5b} , và R_{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy; và

R_{5d} là H;

R_{5e} là metyl;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có thể là hợp chất có công thức (Ic)



(Ic)

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế, $-OCF_3$, và $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; với điều kiện là một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế;

R_{3a} là halogenua và R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, $-OCF_3$, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;

R_{3c} là H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, $-OCF_3$, -CN, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế;

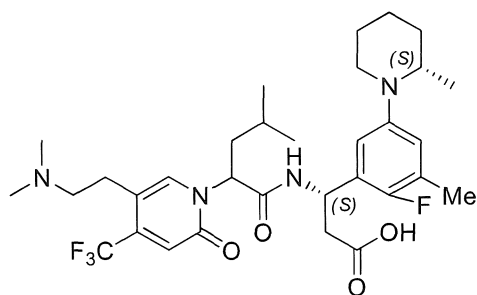
R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, và $-(C_1-C_4)$ -alkoxy;

R_{5a} , và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, các hợp chất của sáng chế có thể là hợp chất axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2-flo-3-metyl-5-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)phenyl)propanoic



, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trên, trong đó đối tượng là động vật có vú. Trong các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trên, trong đó đối tượng là con người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hiện tại, sáng chế đang được mô tả một cách khái quát, sáng chế sẽ được hiểu một cách dễ dàng hơn bằng cách tham khảo các ví dụ dưới đây, các ví dụ này được đưa vào chỉ nhằm mục đích minh họa các khía cạnh và phương án nhất định của sáng chế, và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

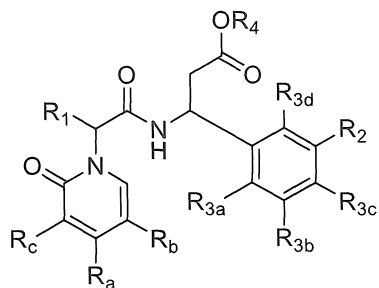
Các ví dụ 1-4 mô tả quy trình tổng hợp các hợp chất nhất định được trình bày trên Fig.1, bao gồm các hợp chất có công thức (Ia) và công thức (Ib). Các hợp chất trên Fig.1 có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các hợp chất đồng phân phi đối hình (ví dụ, như được bộc lộ trong các ví dụ 1-4) có cấu hình (3*S*) (nghĩa là, tại tâm lập thể *beta* với gốc axit cacboxylic), và hỗn hợp của các đồng phân phi đối hình tại tâm bất đối xứng được liên kết cộng hóa trị với nguyên tử nitơ trong vòng pyridon của công thức (I) (ví dụ, như được thể hiện trong công thức (Ib)).

Trên Fig.1, các hợp chất có hoạt tính lớn hơn trong xét nghiệm phân cực huỳnh quang (FP) của ví dụ 5 được thể hiện với dạng hóa học lập thể của công thức (Ia). Ví dụ 5 mô tả xét nghiệm phân cực huỳnh quang (FP). Ví dụ 6 mô tả xét nghiệm liên kết phối tử (LB). Ví dụ 7 mô tả xét nghiệm độ kết dính tế bào (CA).

Các phương án bổ sung

Trong một số phương án, hợp chất có thể được chọn từ một hoặc nhiều phương án liệt kê được đề xuất ở dưới đây:

1. Hợp chất có công thức (I):



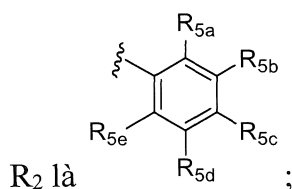
(I)

trong đó

R_a, R_b, và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, và -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y); với điều kiện là ít nhất một trong số R_a, R_b, và R_c là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y);

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R₁ là (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₄)-alkylen-(C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen- (C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế;

R₂ là

;

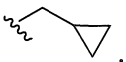
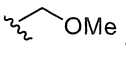
R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c}, và R_{3d} là H;R₄ là H, (C₁-C₄)-alkyl hoặc được thế hoặc không được thế;

R_{5a} , và R_{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R_1 là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl.
3. Hợp chất theo phương án 2, trong đó R_1 là iso-butyl.
4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R_1 là .
5. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R_1 là .
6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-5, trong đó R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế, CF_3 , $C(H)F_2$, và $C(F)H_2$.
7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua và (C_1-C_4) -alkyl.
8. Hợp chất theo phương án 7, trong đó halogenua là Cl hoặc F.
9. Hợp chất theo phương án 7 hoặc 8, trong đó (C_1-C_4) -alkyl là metyl.
10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-7, trong đó R_{3a} là metyl; và R_{3b} là F.
11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-7, trong đó R_{3a} là F; và R_{3b} là metyl.

12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-11, trong đó R_4 là H.
13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-11, trong đó R_4 là methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl.
14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-13, trong đó R_{5a} và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và (C_1-C_4) -alkyl được thế hoặc không được thế.
15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là halogenua.
16. Hợp chất theo phương án 15, trong đó R_{5a} là F hoặc Cl.
17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là CF_3 .
18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là $C(H)F_2$.
19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là $C(F)H_2$.
20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là (C_1-C_4) -alkyl không được thế.
21. Hợp chất theo phương án 20, trong đó R_{5a} là methyl.
22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là (C_1-C_5) -alkyl được thế, được thế với ít nhất một halogenua.
23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-14, trong đó R_{5a} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thế.
24. Hợp chất theo phương án 23, trong đó R_{5a} là OMe.
25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là halogenua.
26. Hợp chất theo phương án 25, trong đó R_{5e} là F hoặc Cl.
27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là CF_3 .

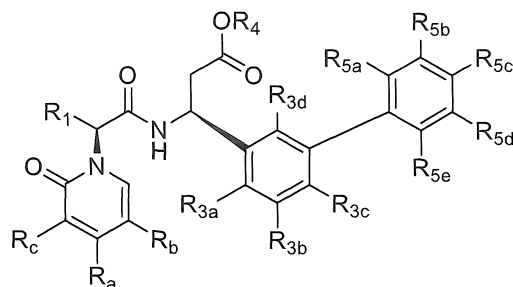
28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là $C(H)F_2$.
29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là $C(F)H_2$.
30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkyl không được thế.
31. Hợp chất theo phương án 30, trong đó R_{5e} là methyl.
32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là (C_1-C_5) -alkyl được thế, được thế với ít nhất một halogenua.
33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-24, trong đó R_{5e} là (C_1-C_4) -alkoxy không được thế.
34. Hợp chất theo phương án 33, trong đó R_{5e} là OMe.
35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-34, trong đó R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, và (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế.
36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là H.
37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là halogenua.
38. Hợp chất theo phương án 37, trong đó R_{5b} là Cl hoặc F.
39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là CF_3 .
40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là $C(H)F_2$.
41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là $C(F)H_2$.
42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là (C_1-C_4) -alkyl không được thế.
43. Hợp chất theo phương án 37, trong đó R_{5b} là methyl.

44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là (C₁-C₄)-alkoxy không được thể.
45. Hợp chất theo phương án 44, trong đó R_{5b} là OMe.
46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thể.
47. Hợp chất theo phương án 46, trong đó R_{5b} là xyclopropyl.
48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là H.
49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là halogenua.
50. Hợp chất theo phương án 49, trong đó R_{5c} là Cl hoặc F.
51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là CF₃.
52. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là C(H)F₂.
53. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là C(F)H₂.
54. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkyl không được thể.
55. Hợp chất theo phương án 54, trong đó R_{5c} là metyl.
56. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là (C₁-C₄)-alkoxy không được thể.
57. Hợp chất theo phương án 56, trong đó R_{5c} là OMe.
58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-47, trong đó R_{5c} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thể.
59. Hợp chất theo phương án 58, trong đó R_{5b} là xyclopropyl.
60. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là H.

61. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là halogenua.
62. Hợp chất theo phương án 61, trong đó R_{5d} là Cl hoặc F.
63. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là CF_3 .
64. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là $C(H)F_2$.
65. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là $C(F)H_2$.
66. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-59, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkyl không được thế.
67. Hợp chất theo phương án 66, trong đó R_{5d} là metyl.
68. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-67, trong đó R_{5d} là (C₁-C₄)-alkoxy không được thế.
69. Hợp chất theo phương án 68, trong đó R_{5d} là OMe.
70. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-67, trong đó R_{5d} là (C₃-C₆)-xycloalkyl không được thế.
71. Hợp chất theo phương án 70, trong đó R_{5d} là xyclopropyl.
72. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-35, trong đó R_{5b} , và R_{5d} đều là H.
73. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là H.
74. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là Me.
75. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là halogenua.
76. Hợp chất theo phương án 75, trong đó R_a là Cl hoặc F.
77. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là CF_3 .

78. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $C(H)F_2$.
79. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $C(F)H_2$.
80. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ không được thể.
81. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, trong đó R_a là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ được thể, được thể với F hoặc OMe.
82. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là H.
83. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là Me.
84. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là halogenua.
85. Hợp chất theo phương án 84, trong đó R_b là Cl hoặc F.
86. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là CF_3 .
87. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $C(H)F_2$.
88. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $C(F)H_2$.
89. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ không được thể.
90. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-81, trong đó R_b là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ được thể, được thể với F hoặc OMe.
91. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là H.
92. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là Me.
93. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là halogenua.
94. Hợp chất theo phương án 93, trong đó R_c là Cl hoặc F.

95. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là CF_3 .
96. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $C(H)F_2$.
97. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $C(F)H_2$.
98. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ không được thế.
99. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-90, trong đó R_c là $-(C_1-C_3)alkylen-N-(R_x)(R_y)$ được thế, được thế với F hoặc OMe.
100. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-99, trong đó R_x là H.
101. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-99, trong đó R_x là $(C_1-C_6)-alkyl$ không được thế.
102. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-100, trong đó R_y là H.
103. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-100, trong đó R_y là $(C_1-C_6)-alkyl$ không được thế.
104. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, 80-81, 89-90, và 98-99, trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử không được thế.
105. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-72, 80-81, 89-90, và 98-99, trong đó R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thế, được thế với ít nhất một halogenua, $(C_1-C_4) alkyl$ được thế hoặc không được thế, hoặc OMe.
106. Hợp chất theo phương án 104 hoặc 105, trong đó vòng có 4-6 phần tử là heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử.
107. Hợp chất theo phương án 104 hoặc 105, trong đó vòng có 4-6 phần tử là heteroxycloalkyl có 4-5 phần tử.
108. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

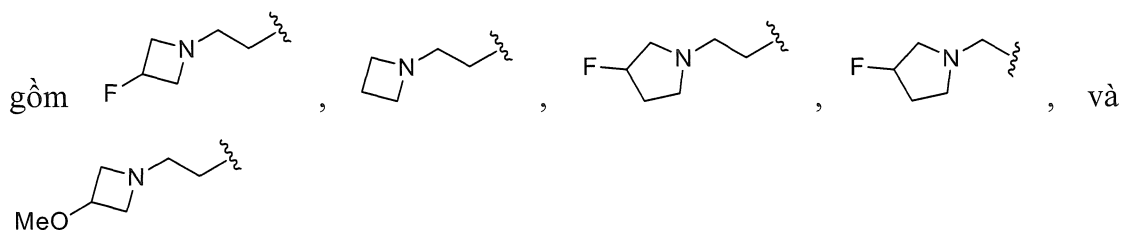
trong đó

ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_3)\text{alkylen-}N(R_x)(R_y)$;

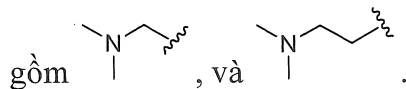
R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và methyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế; và

R_{3a} , và R_{3b} đều được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm methyl và F.

109. Hợp chất theo phương án 108, trong đó R_{5a} , và R_{5e} độc lập là (C_1-C_4) alkyl không được thế.
110. Hợp chất theo phương án 108 hoặc 109, trong đó R_b là $-(C_1-C_3)\text{alkylen-}N(R_x)(R_y)$ không được thế.
111. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, $C(H)F_2$, CF_3 , và Me.
112. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_b được chọn từ nhóm chỉ bao

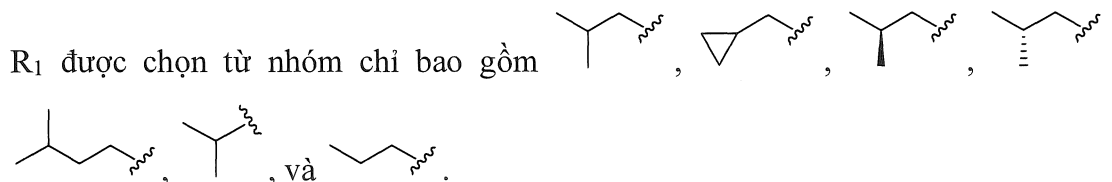


113. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_b được chọn từ nhóm chỉ bao



114. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 108, trong đó R_c là H hoặc F.

115. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 108-114, trong đó



116. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là CF_3 .

117. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là $C(H)F_2$.

118. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là $C(F)H_2$.

119. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là methyl.

120. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là OMe.

121. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-115, trong đó R_{5a} là F hoặc Cl.

122. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là H.

123. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là CF_3 .

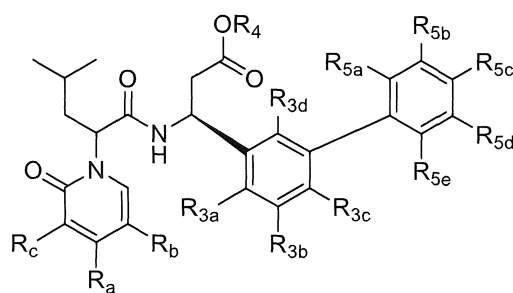
124. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là $C(H)F_2$.

125. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là $C(F)H_2$.
126. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là metyl.
127. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là OMe.
128. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-121, trong đó R_{5b} là F hoặc Cl.
129. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là H.
130. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là CF_3 .
131. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là $C(H)F_2$.
132. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là $C(F)H_2$.
133. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là metyl.
134. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là OMe.
135. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-128, trong đó R_{5c} là F hoặc Cl.
136. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là H.
137. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là CF_3 .

138. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là $C(H)F_2$.
139. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là $C(F)H_2$.
140. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là metyl.
141. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là OMe.
142. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-135, trong đó R_{5d} là F hoặc Cl.
143. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là CF_3 .
144. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là $C(H)F_2$.
145. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là $C(F)H_2$.
146. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là metyl.
147. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là OMe.
148. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-142, trong đó R_{5e} là F hoặc Cl.
149. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-121, trong đó ít nhất một trong số R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} là H.
150. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-121, trong đó ít nhất hai trong số R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} là H.

151. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-121, trong đó R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} là H.
152. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là H.
153. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là metyl.
154. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là halogenua.
155. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là CF_3 .
156. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là $C(H)F_2$.
157. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là $C(F)H_2$.
158. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-151, trong đó R_{3a} là OMe.
159. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là H.
160. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là metyl.
161. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là halogenua.
162. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là CF_3 .
163. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là $C(H)F_2$.

164. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là $C(F)H_2$.
165. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là OMe.
166. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là OCF_3 .
167. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, và 108-158, trong đó R_{3b} là xyclopropyl.
168. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-151, trong đó R_{3a} là methyl và R_{3b} là F.
169. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 108-151, trong đó R_{3a} là F và R_{3b} là methyl.
170. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của Fig.1, hoặc đồng phân đối quang của chúng.
171. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ic)



(Ic)

hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế, $-OCF_3$, và $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; với điều kiện là một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heterocyclyl có 4-6 phần tử được thế hoặc không được thế;

R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heterocycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heterocycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, -CN, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, halogenua, và -(C₁-C₄)-alkoxy;

R_{5a} , và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng.

172. Hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

axit (3S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-biphenyl-3-yl)propanoic;

axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-biphenyl-3-yl)propanoic;

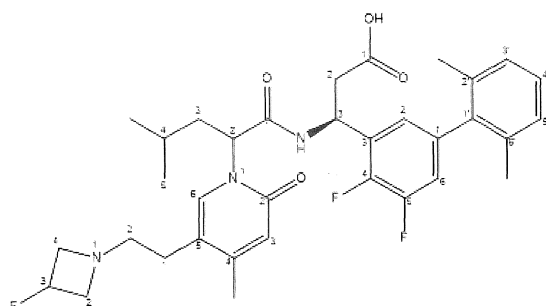
axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic;

axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic; và

axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic,

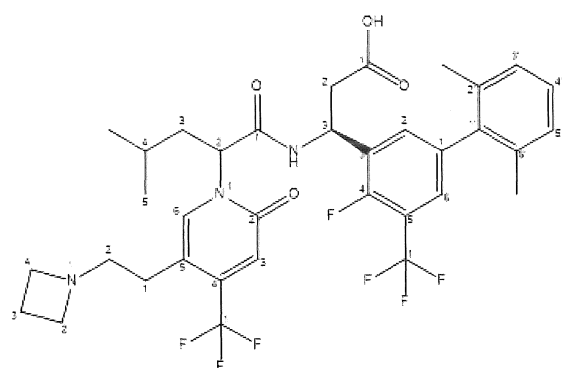
hoặc các muối được dụng của chúng.

173. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



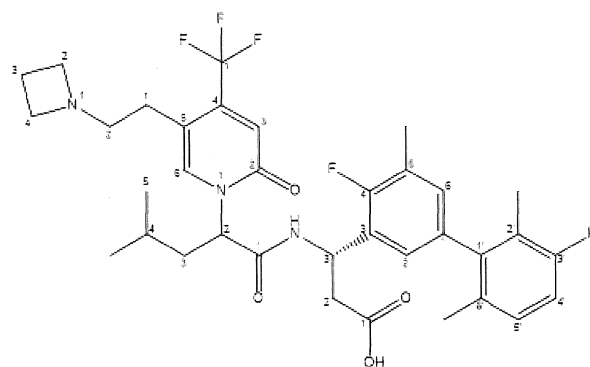
hoặc các muối được dụng của chúng.

174. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



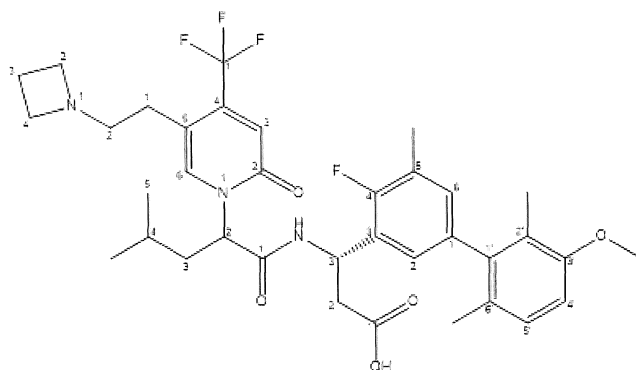
hoặc các muối được dụng của chúng.

175. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



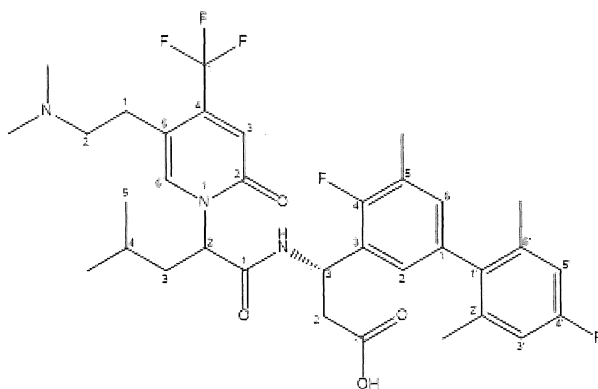
hoặc các muối được dụng của chúng.

176. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



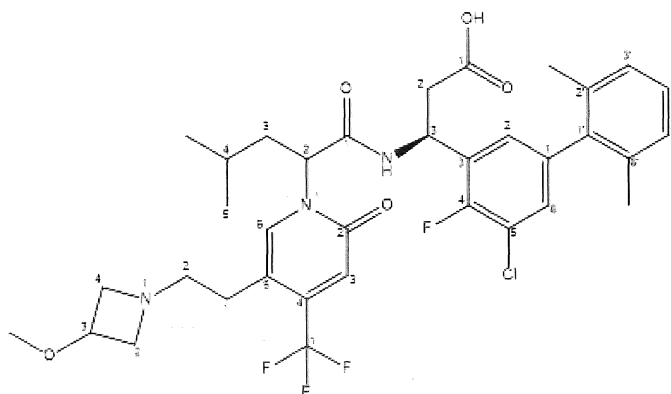
hoặc các muối được dụng của chúng.

177. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



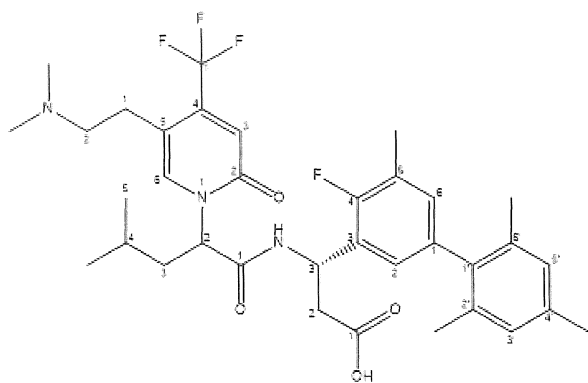
hoặc các muối được dụng của chúng.

178. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



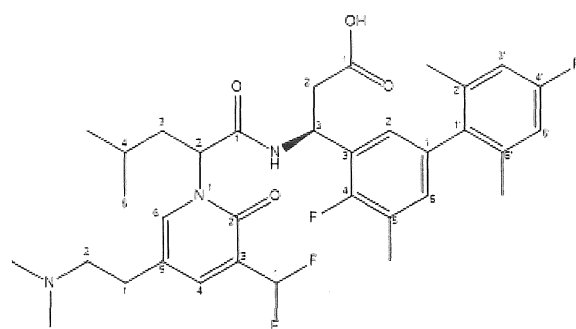
hoặc các muối được dụng của chúng.

179. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



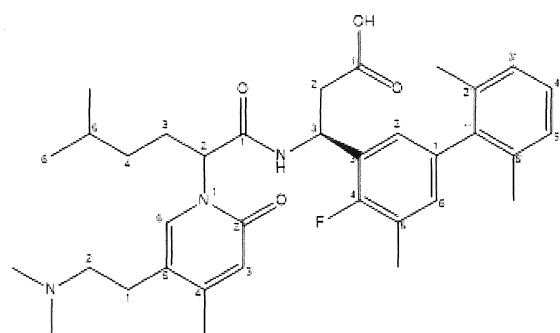
hoặc các muối được dụng của chúng.

180. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



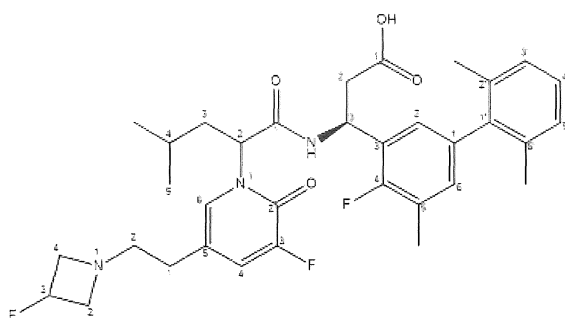
hoặc các muối được dụng của chúng.

181. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



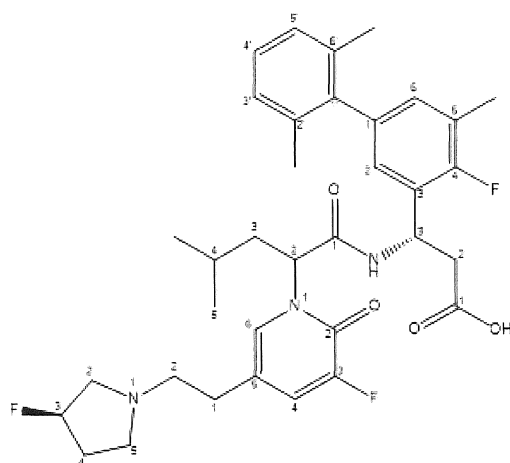
hoặc các muối được dụng của chúng.

182. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



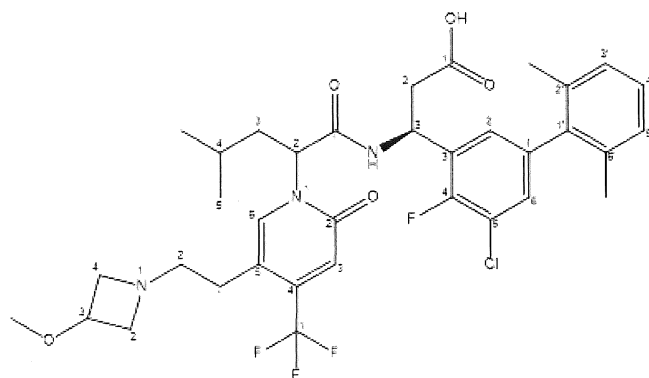
hoặc các muối được dụng của chúng.

183. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



hoặc các muối được dụng của chúng.

184. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là hợp chất:



hoặc các muối được dụng của chúng.

185. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
186. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
187. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
188. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
189. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
190. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
191. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
192. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-

2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.

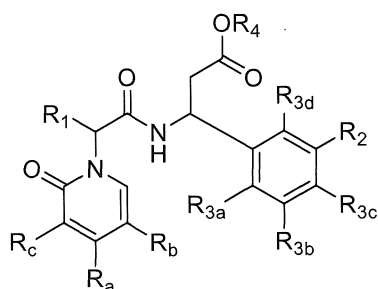
193. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.
194. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.
195. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.
196. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.
197. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.
198. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.
199. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dùng của chúng.

200. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
201. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
202. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
203. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
204. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
205. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
206. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
207. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-

oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

208. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.
209. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208; và tá dược được dụng.
210. Phương pháp ức chế integrin $\alpha_4\beta_7$ trong tế bào, bao gồm bước cho tiếp xúc tế bào với hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208 dưới các điều kiện có hiệu quả để làm giảm độ bám dính của tế bào vào MAdCAM-1.
211. Phương pháp làm giảm độ bám dính của tế bào bao gồm integrin $\alpha_4\beta_7$ vào MAdCAM-1, phương pháp này bao gồm bước cho tiếp xúc tế bào với hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208 dưới các điều kiện có hiệu quả để làm giảm độ bám dính của tế bào vào MAdCAM-1.
212. Phương pháp điều trị bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, hoặc bệnh Crohn, bao gồm dùng cho đối tượng cần dùng một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-208

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) sau đây:



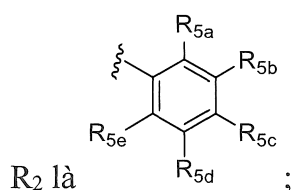
(I)

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl, (C_3-C_6) -xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, $-OCF_3$, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} , và R_{3d} là H;

R_4 là H;

R_{5a} , và R_{5e} là metyl độc lập;

R_{5b} , và R_{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy;

R_{5d} là H; và

trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

- a. axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- b. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- c. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- d. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- e. axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- f. axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- g. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- h. axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- i. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- j. axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic; và
- k. axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

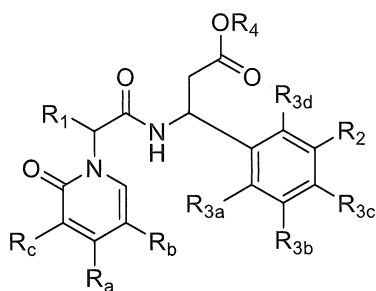
Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) làm thành phần được hoạt tính:



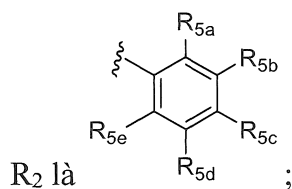
(I)

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)alkylen-N-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c}, và R_{3d} là H;

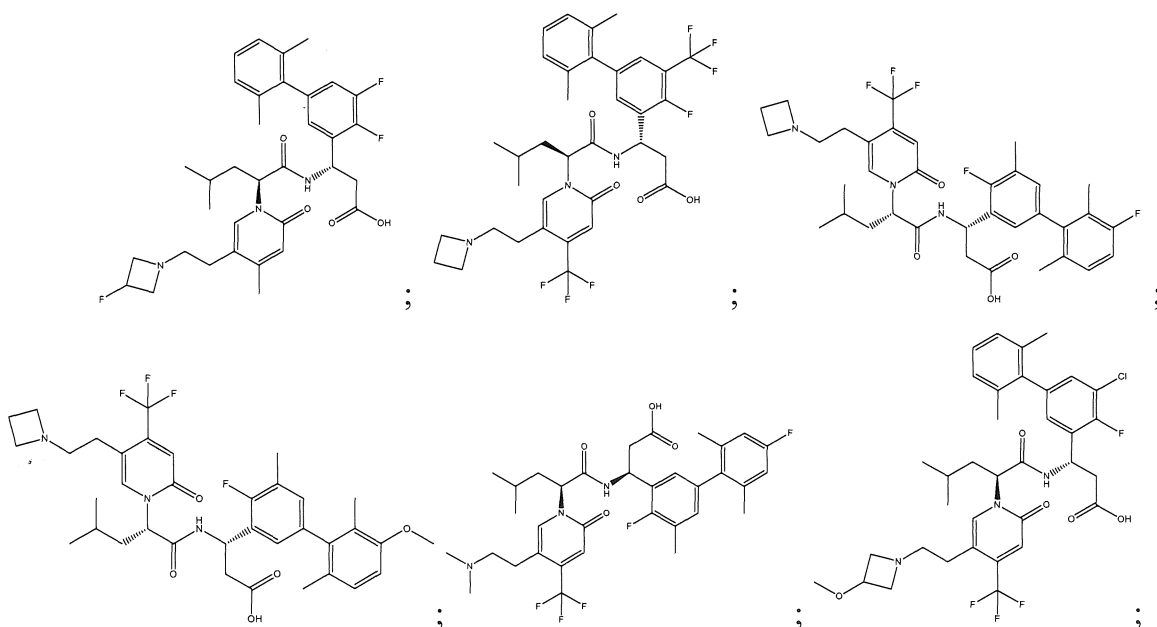
R₄ là H;

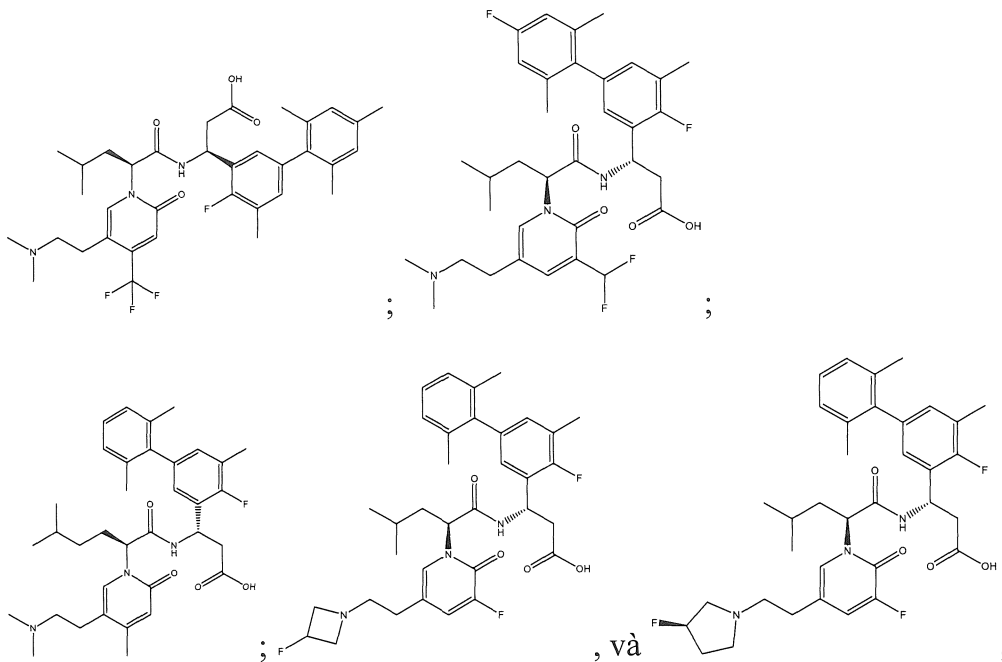
R_{5a}, và R_{5e} là metyl độc lập;

R_{5b}, và R_{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

R_{5d} là H; và

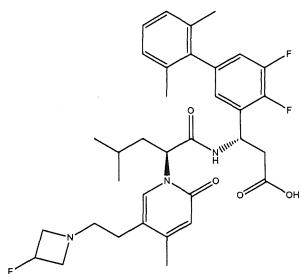
trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:





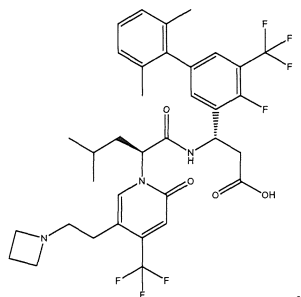
hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



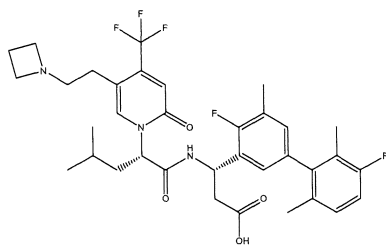
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



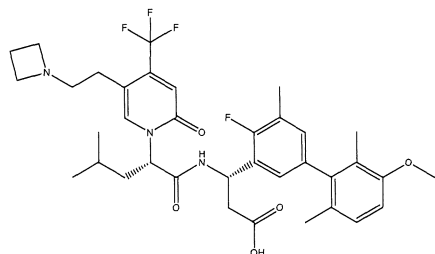
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



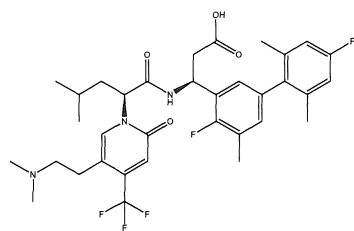
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



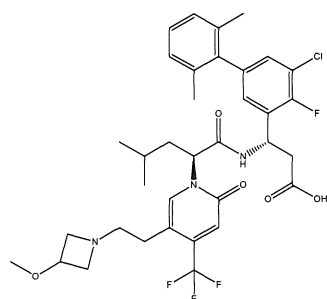
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



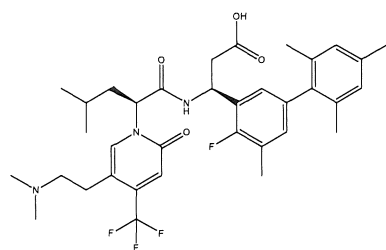
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



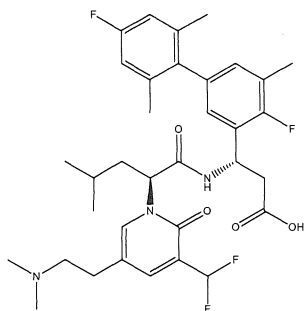
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



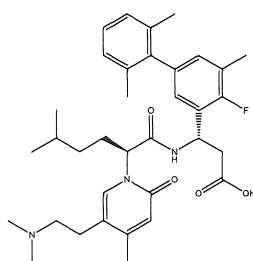
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



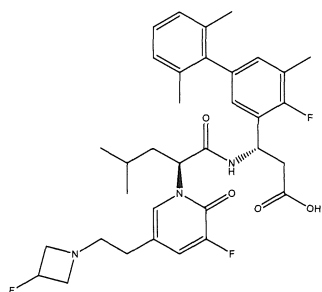
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



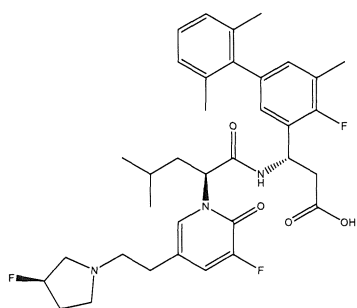
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



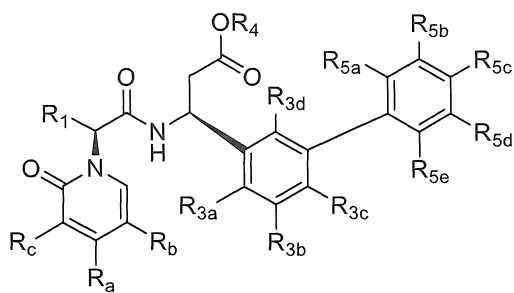
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (Ia):



(Ia),

trong đó:

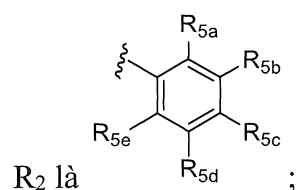
R_a , là CF_3 ;

R_b là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N}-(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế;

R_x và R_y độc lập là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_c là H;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, $-OCF_3$, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} là H;

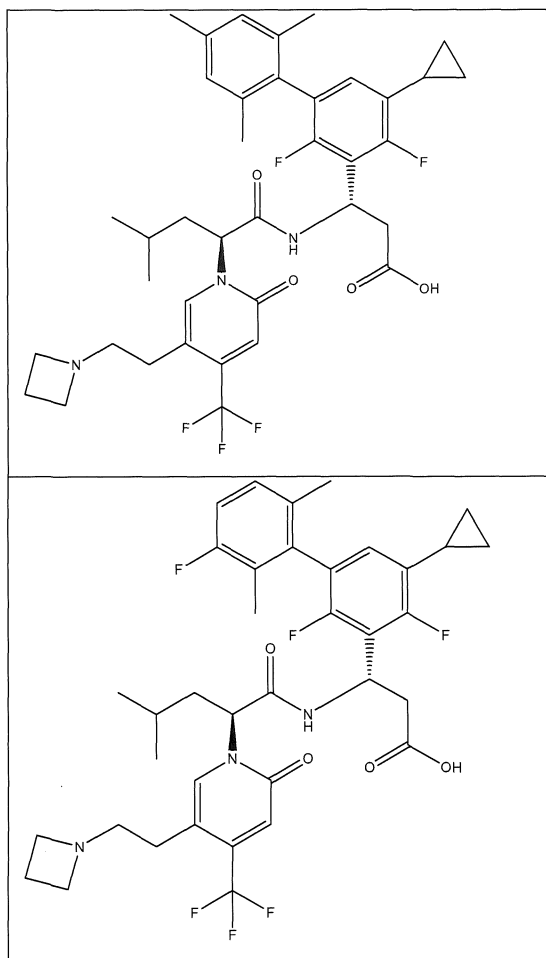
R_{3d} là halogenua;

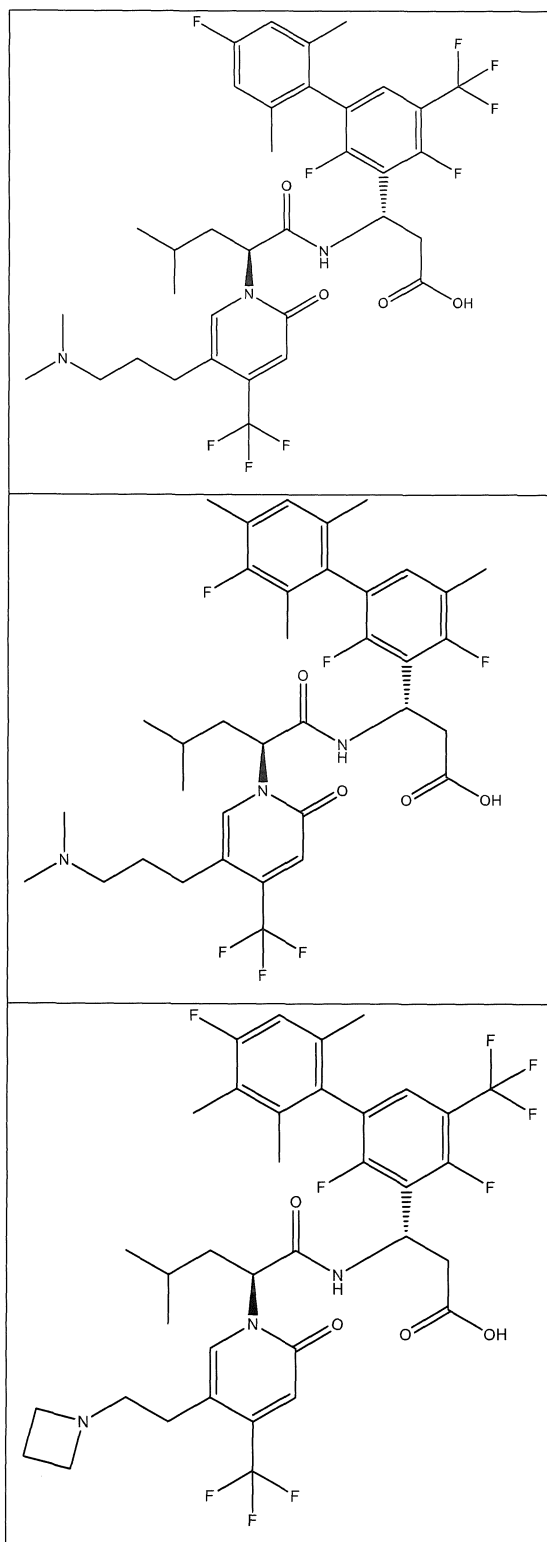
R_4 là H;

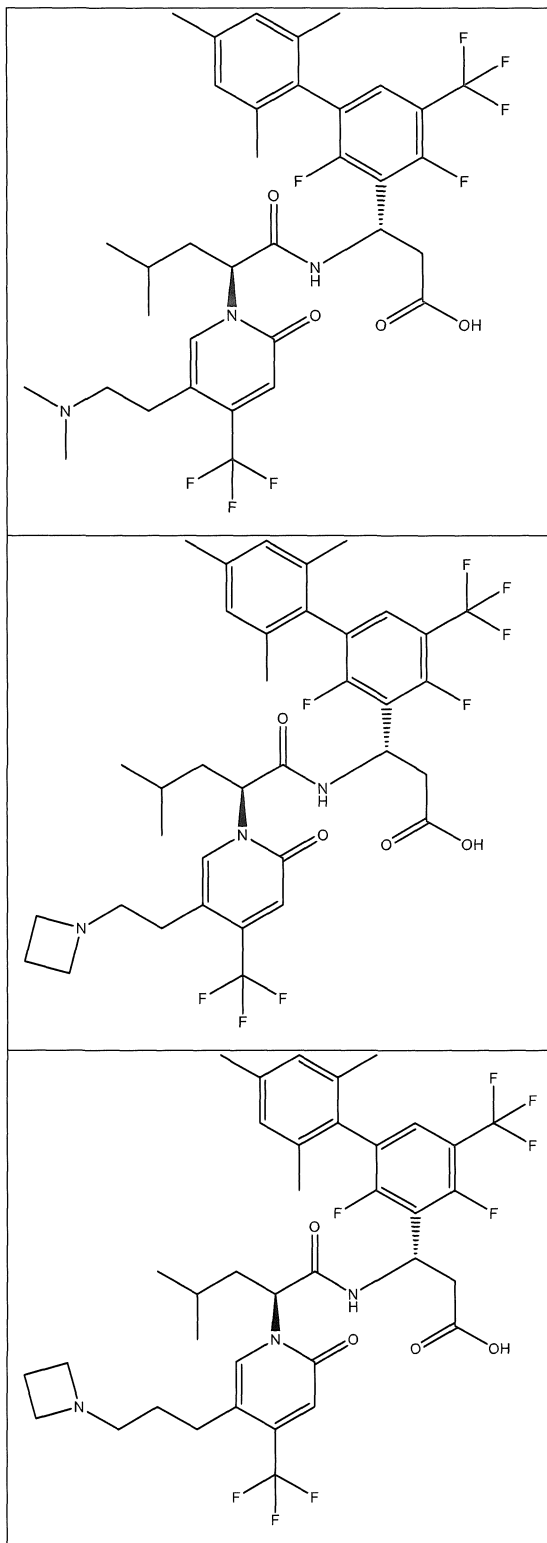
R_{5a} , và R_{5e} đều được chọn một cách độc lập từ từ (C_1-C_5) -alkyl; và

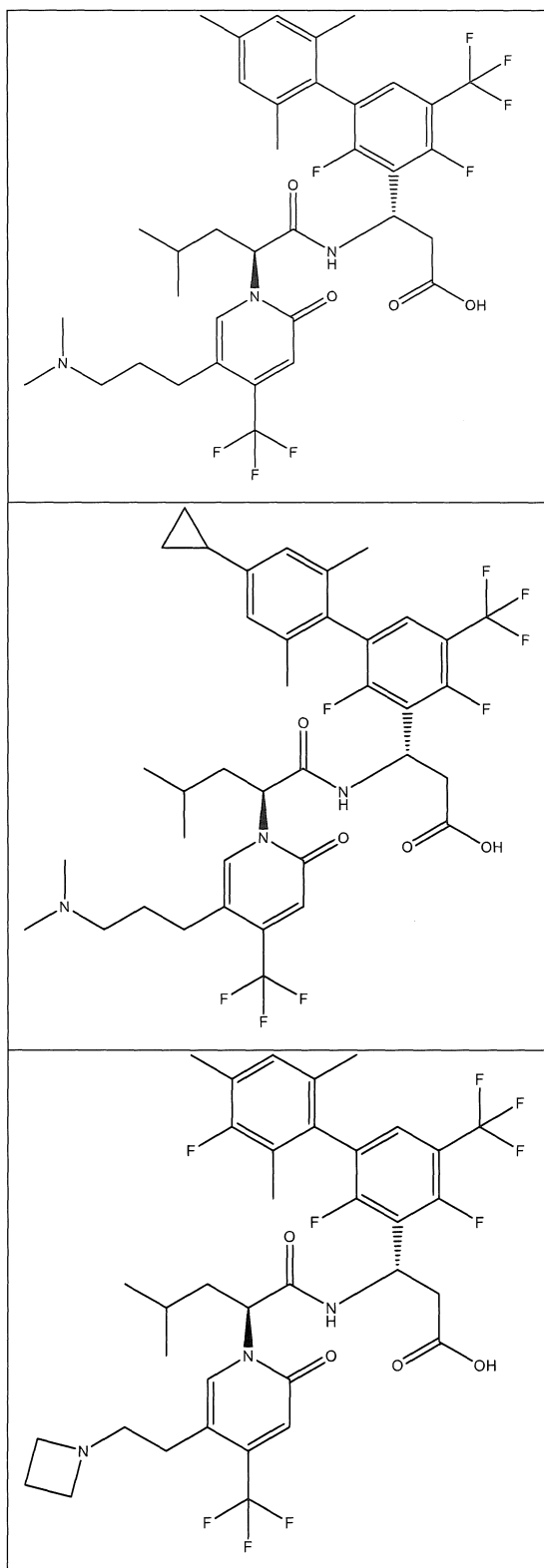
R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy;

trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

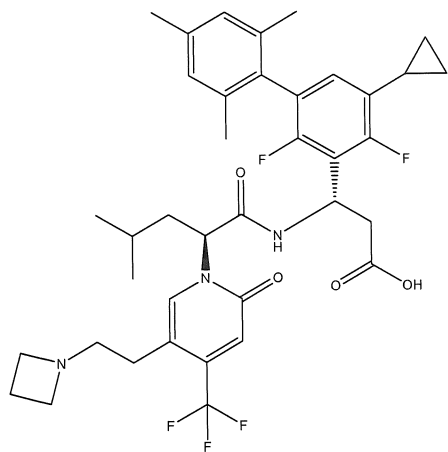






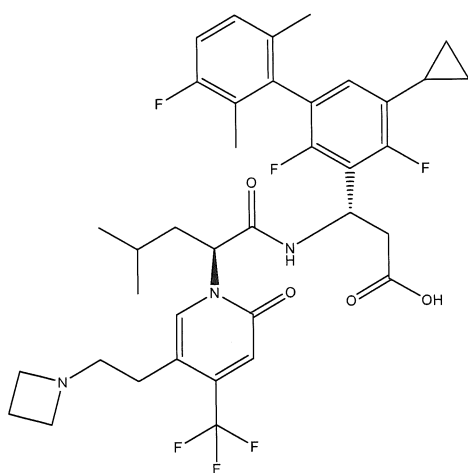


Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



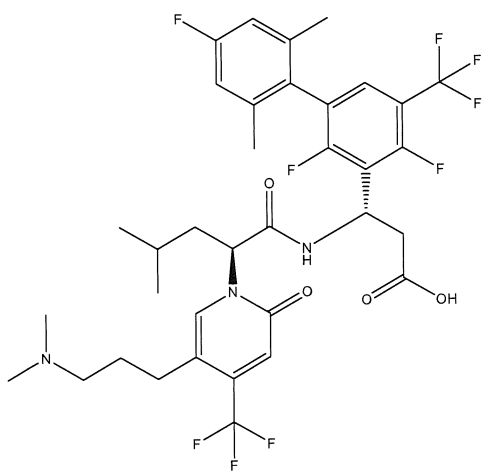
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



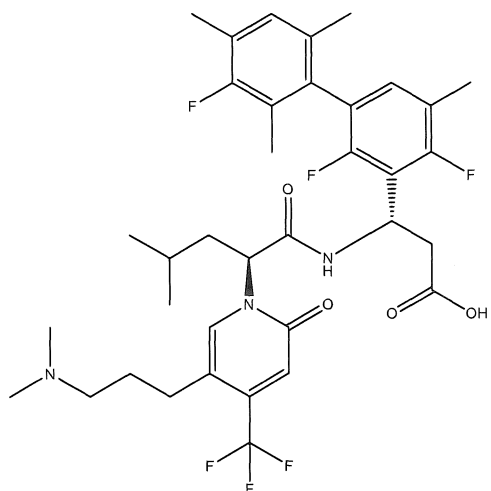
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



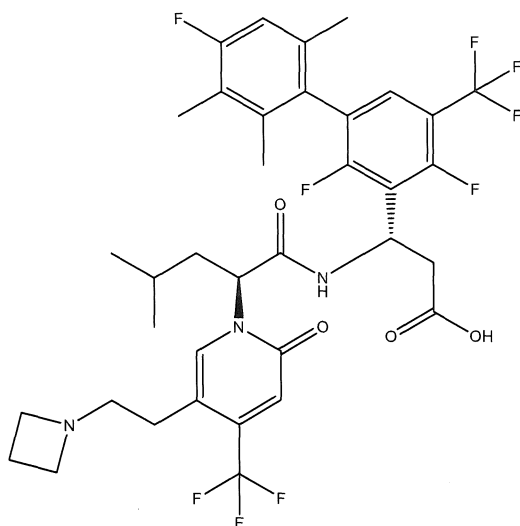
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



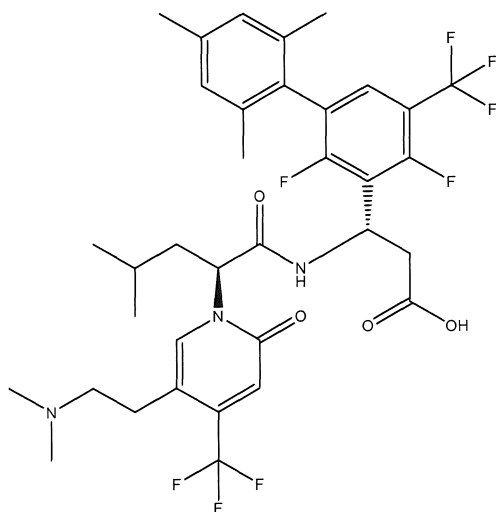
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



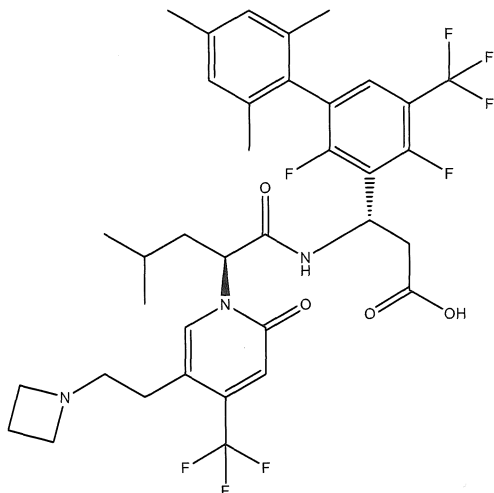
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



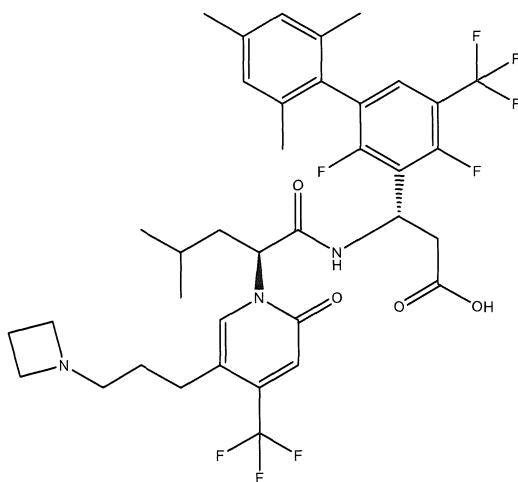
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



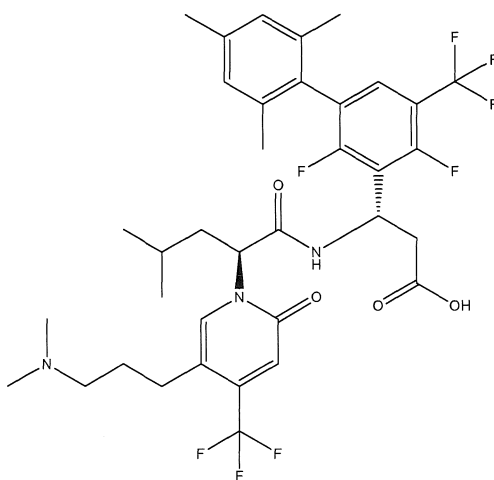
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Hợp chất theo điểm 25, trong đó hợp chất này là



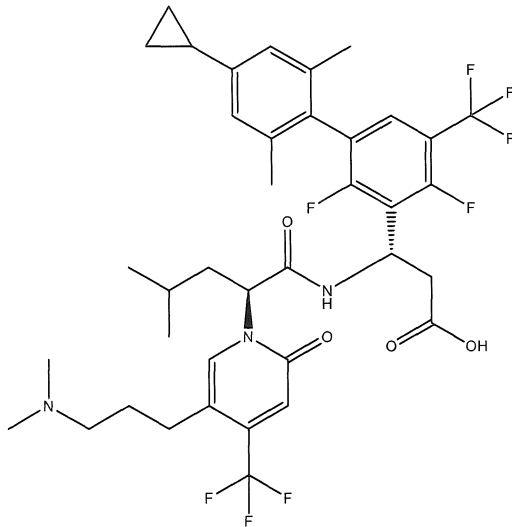
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Hợp chất theo điểm 25, trong đó hợp chất này là



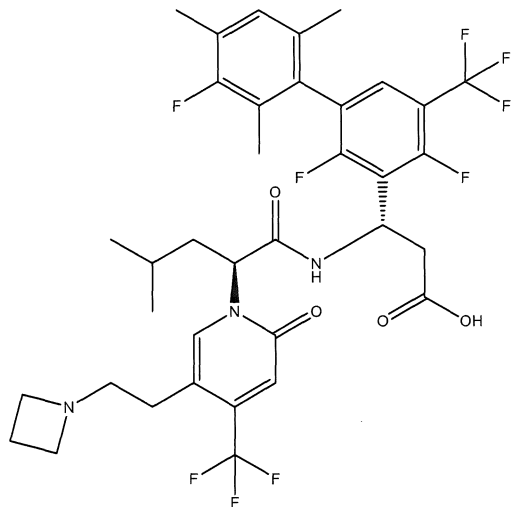
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là



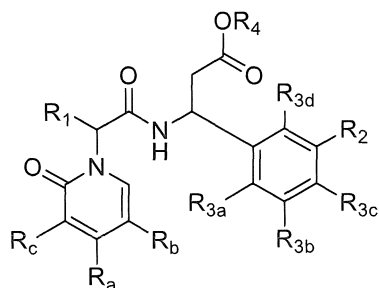
, hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này là

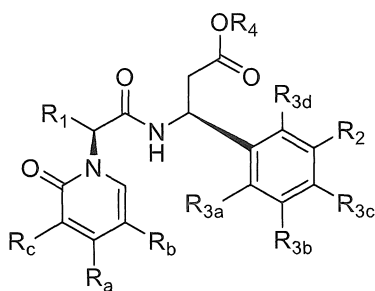


, hoặc các muối được dụng của chúng.

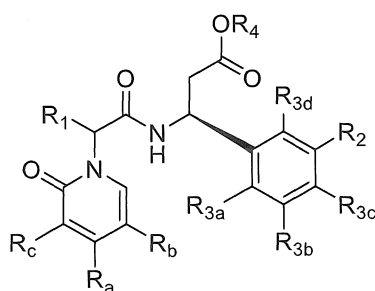
Trong một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế hoặc các muối được dụng của chúng làm thành phần dược hoạt tính. Trong một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), hoặc công thức (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

hoặc các muối được dụng của chúng;

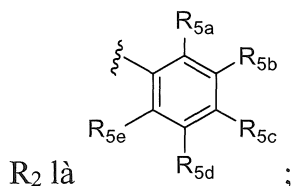
trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CN$, $-OCF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkoxy, $-CH_2CF_3$, và $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$,

trong đó (C_1-C_5) -alkyl được thế được thế với halogenua, amino, hoặc (C_1-C_4) -alkylamino; và $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$ được thế được thế với halogenua hoặc (C_1-C_4) -alkoxy;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C_1-C_6) -alkyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylen-(C₃-C₆)-xycloalkyl, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, hydroxyl, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, -CN, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl, hydroxyl, halogenua, và -(C₁-C₄)-alkoxy;

R_4 là H, hoặc (C₁-C₄)-alkyl;

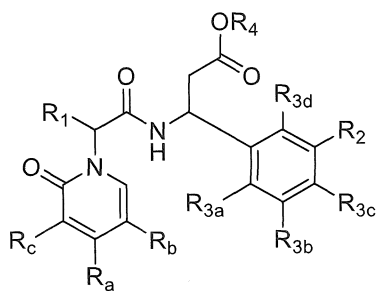
R_{5a} , và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₃-C₆)-xycloalkyl, (C₁-C₅)-alkyl, heteroxycloalkyl hydroxyl có 3-6 phần tử, và (C₁-C₄)-alkoxy; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₁-C₅)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy.

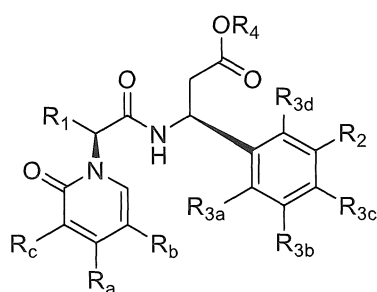
Trong một phương án của công thức (Ib) nêu trên, hợp chất này không phải là hợp chất được mô tả trên Fig.1.

Trong một phương án của công thức (Ib) nêu trên, hợp chất này là hợp chất được mô tả trên Fig.2 và/hoặc Fig.3.

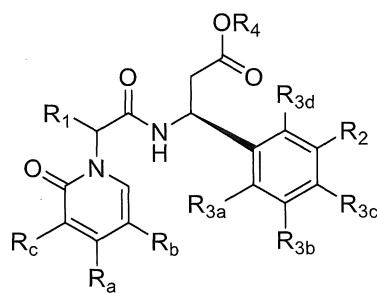
Trong một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia), hoặc công thức (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

hoặc các muối được dụng của chúng;

trong đó

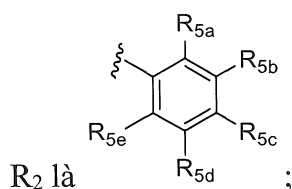
R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CN$, $-OCF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_1-C_5) -alkoxy, $-CH_2CF_3$, và $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$,

trong đó (C₁-C₅)-alkyl được thế được thế với halogenua, amino, hoặc (C₁-C₄)-alkylamino; và -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y) được thế được thế với halogenua, (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkyl-OCH₃, (C₁-C₄)-haloalkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, hoặc heteroxyclyl;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R₁ là (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₁-C₄)-alkylen-(C₃-C₆)-xycloalkyl, hoặc (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl được thế được thế với halogenua hoặc (C₃-C₆)-xycloalkyl;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm (C₁-C₅)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, hydroxyl, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃ -CN, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl, hydroxyl, halogenua, và -(C₁-C₄)-alkoxy;

R₄ là H, hoặc (C₁-C₄)-alkyl;

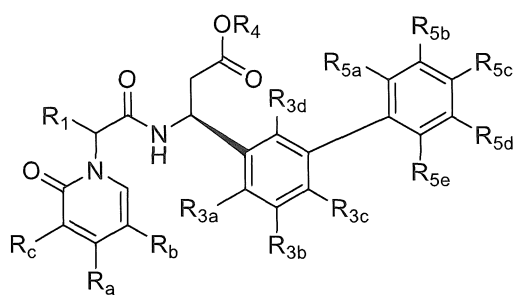
R_{5a}, và R_{5e} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃, (C₃-C₆)-xycloalkyl (C₁-C₅)-alkyl, heteroxycloalkyl hydroxyl có 3-6 phần tử, và (C₁-C₄)-alkoxy; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5) -alkyl, (C_3-C_6) -xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy.

Trong một phương án của công thức (Ib) nêu trên, hợp chất này không phải là hợp chất được mô tả trên Fig.1.

Trong một phương án của công thức (Ib) nêu trên, hợp chất này là hợp chất được mô tả trên Fig.2 và/hoặc Fig.3.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ib),



(Ib),

trong đó

R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro, và (C_1-C_5) -alkyl được thể tùy chọn với halogenua;

R_b là $-(C_1-C_5)$ alkylen-N- $(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_6) -alkyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử được thể tùy chọn với halogenua hoặc (C_1-C_4) -alkoxy;

R_c được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro và (C_1-C_5) -alkyl được thể tùy chọn với halogenua;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl;

R_{3a} là halogenua;

R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_5) -alkyl được thể tùy chọn với halogenua, và (C_3-C_6) -xycloalkyl;

R_{3c} là hydro;

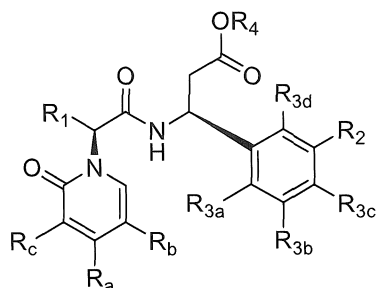
R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H và halogenua;

R_4 là hydro;

R_{5a} , và R_{5e} đều là (C₁-C₅)-alkyl; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, (C₁-C₅)-alkyl được thể tùy chọn với halogenua (ví dụ, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -CH₂CF₃), (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ia),



(Ia)

trong đó

R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro, và metyl được thể tùy chọn với halogenua;

R_b là -(C₁-C₅)alkylen-N-(R_x)(R_y);

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm metyl và etyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-5 phần tử được thể tùy chọn với F hoặc methoxy;

R_c được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro và metyl được thể tùy chọn với halogenua;

R_1 được chọn từ nhóm chỉ bao gồm isobutyl và isopentyl;

R_{3a} là F;

R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_5) -alkyl được thể tùy chọn với F, và (C_3-C_6) -xycloalkyl;

R_{3c} là hydro;

R_{3d} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm H và F;

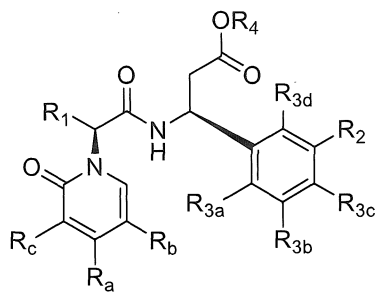
R_4 là hydro;

R_{5a} , và R_{5e} đều là methyl;

R_{5b} và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, F, methyl và methoxy; và

R_{5c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, methyl và xyclopropyl.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ia),



(Ia)

trong đó

R_a được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro, và methyl được thể tùy chọn với halogenua;

R_b là $-(C_1-C_5)$ alkylen- $N-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y are methyl; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-5 phân tử được thể tùy chọn với F hoặc methoxy;

R_c được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydro và methyl được thể tùy chọn với halogenua;

R_1 được chọn từ nhóm chỉ bao gồm isobutyl và isopentyl;

R_{3a} là F;

R_{3b} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm (C_1-C_5) -alkyl được thể tùy chọn với F, và (C_3-C_6) -xycloalkyl;

R_{3c} là hydro;

R_{3d} là F;

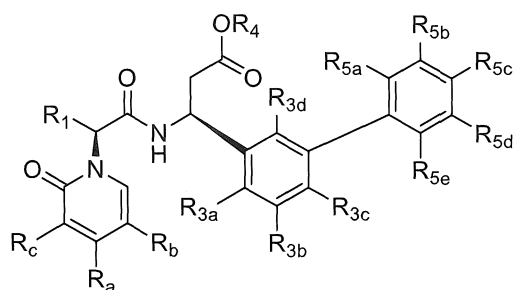
R_4 là hydro;

R_{5a} , và R_{5e} đều là methyl;

R_{5b} và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, F, methyl và methoxy; và

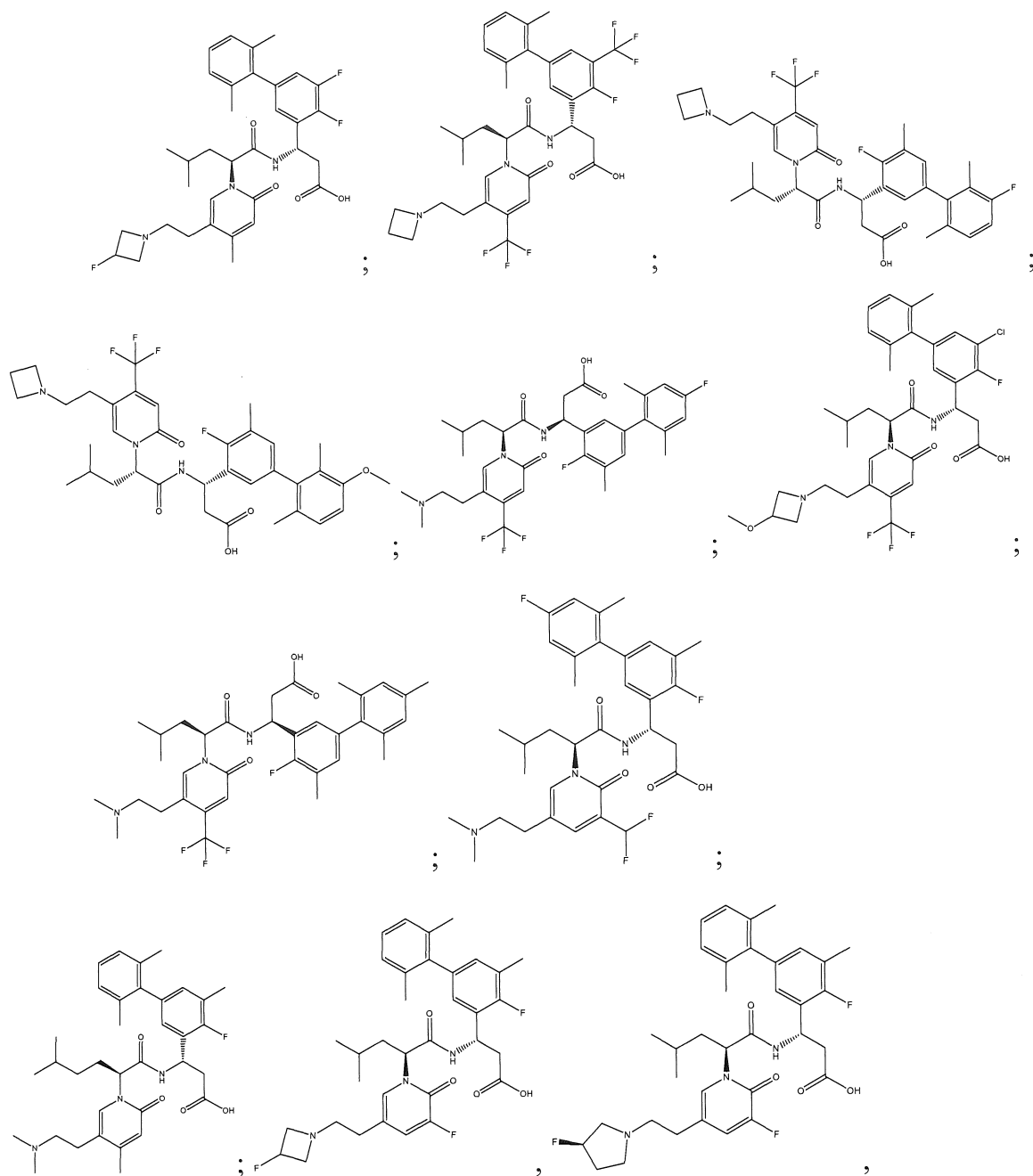
R_{5c} được chọn từ nhóm chỉ bao gồm F, methyl và xyclopropyl.

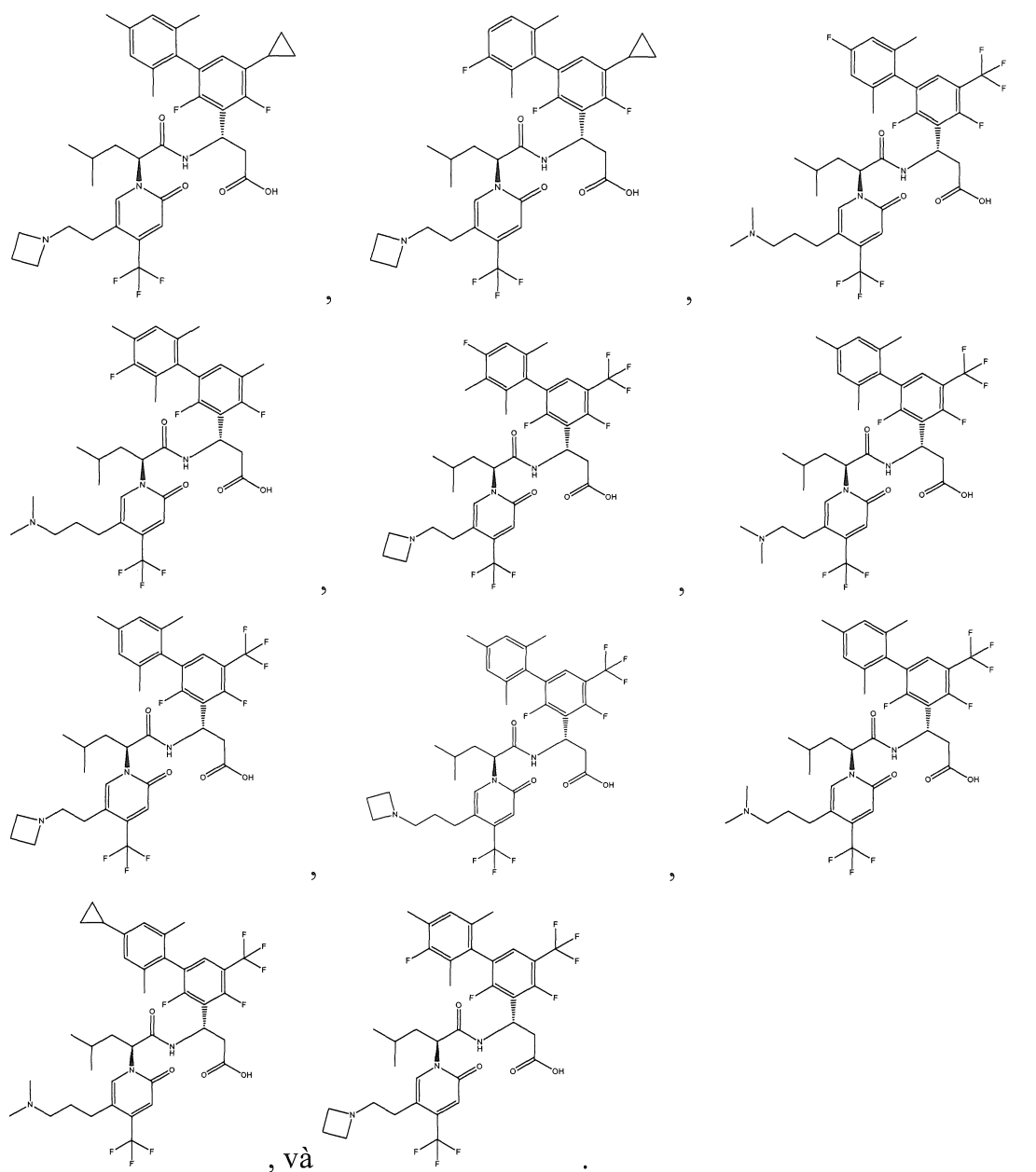
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ia):



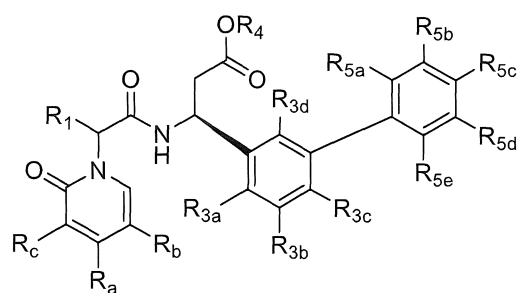
(Ia)

hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó R_a , R_b , R_c , R_1 , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , R_{5e} , và R_4 trong công thức (Ia) đều được định nghĩa độc lập như trên đối với công thức (I), và với điều kiện là hợp chất có công thức (Ia) không phải là hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:



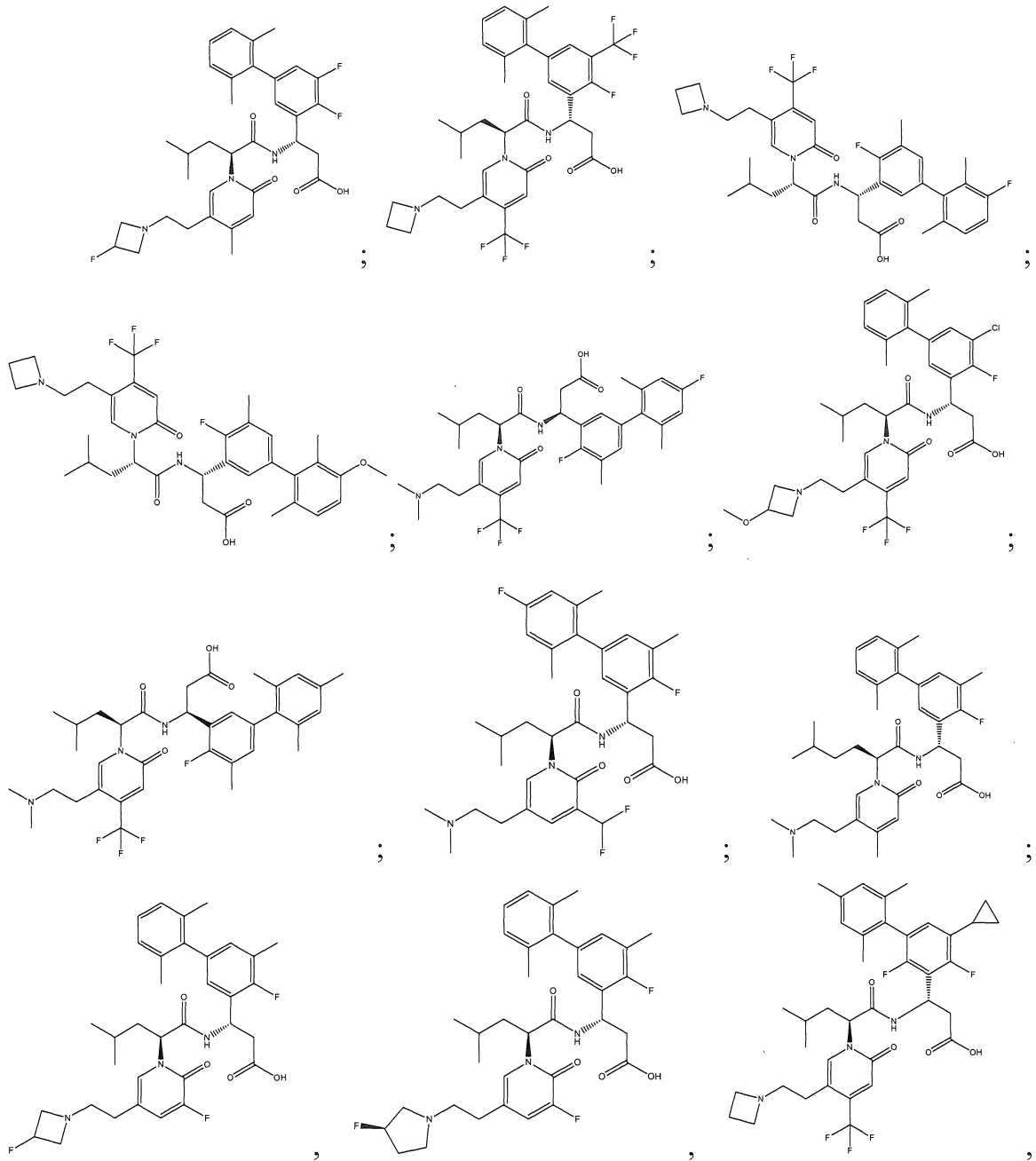


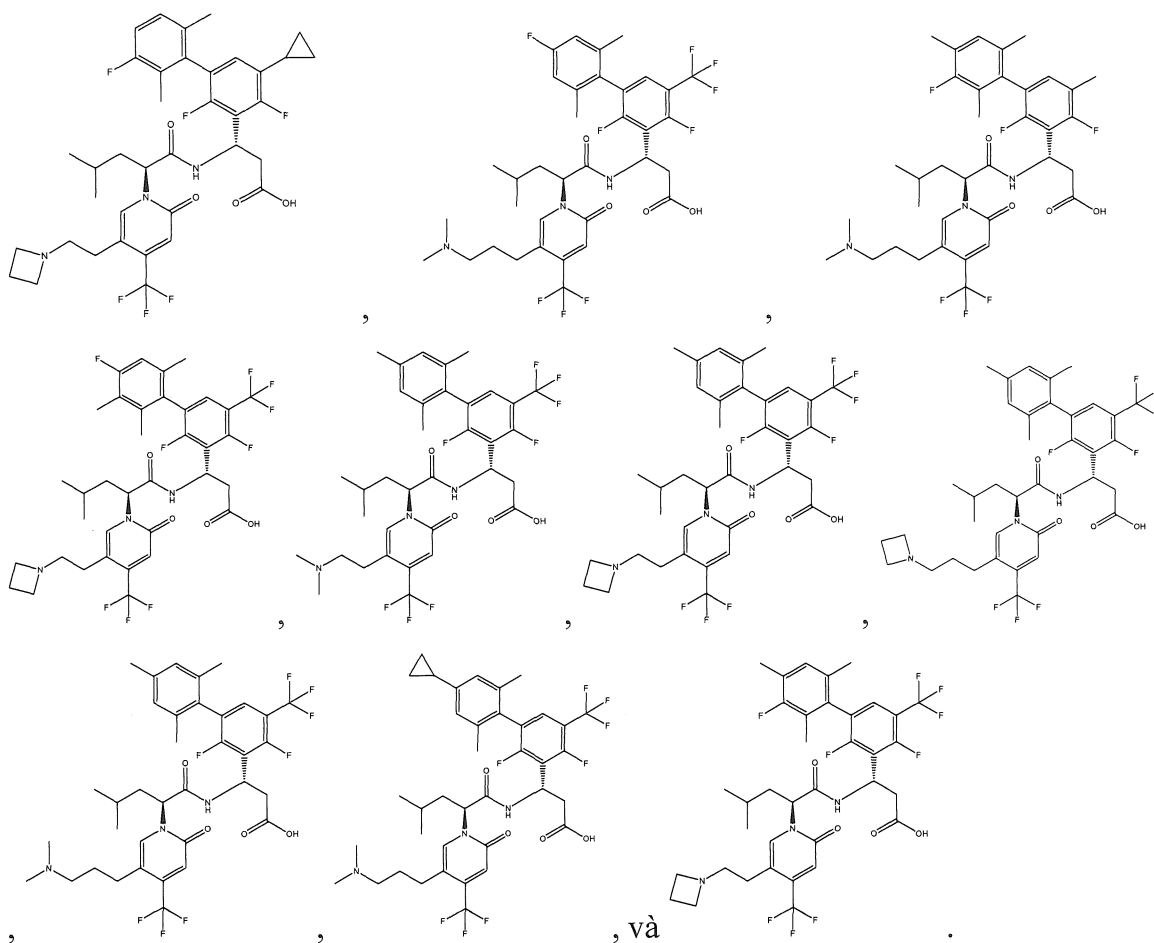
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Ib):



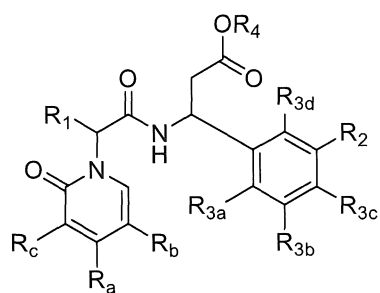
(Ib)

hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó R_a , R_b , R_c , R_1 , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , R_{5d} , R_{5e} , và R_4 trong công thức (Ia) đều được định nghĩa độc lập như trên đối với công thức (I), và với điều kiện là hợp chất có công thức (Ia) không phải là hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:





Trong một số phương án, hợp chất có thể là hợp chất có công thức (I)



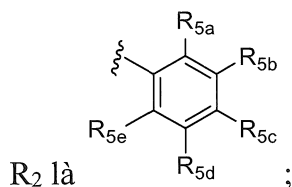
(I)

trong đó

R_a , R_b , và R_c được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, Me, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, và $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N}-(R_x)(R_y)$; với điều kiện là ít nhất một trong số R_a , R_b , và R_c là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N}-(R_x)(R_y)$;

R_x và R_y được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H và (C₁-C₆)-alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_1 là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc t-butyl;



R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C₁-C₅)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, -(C₁-C₄)-alkoxy, -OCF₃, và (C₁-C₄)-alkylen-(C₁-C₄)-alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} , và R_{3d} là H;

R_4 là H;

R_{5a} , và R_{5e} là metyl độc lập;

R_{5b} , và R_{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF₃, C(H)F₂, C(F)H₂, (C₁-C₅)-alkyl được thế hoặc không được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

R_{5d} là H; và

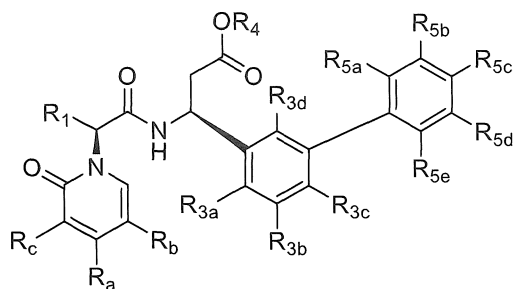
miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

- a. axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

- b. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- c. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- d. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- e. axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- f. axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- g. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- h. axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- i. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- j. axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic; và
- k. axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất có thể là hợp chất có công thức (Ia)



(Ia),

trong đó:

R_a , là CF_3 ;

R_b là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N}-(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế;

R_x và R_y độc lập là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_c là H;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, $-OCF_3$, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} là H;

R_{3d} là halogenua;

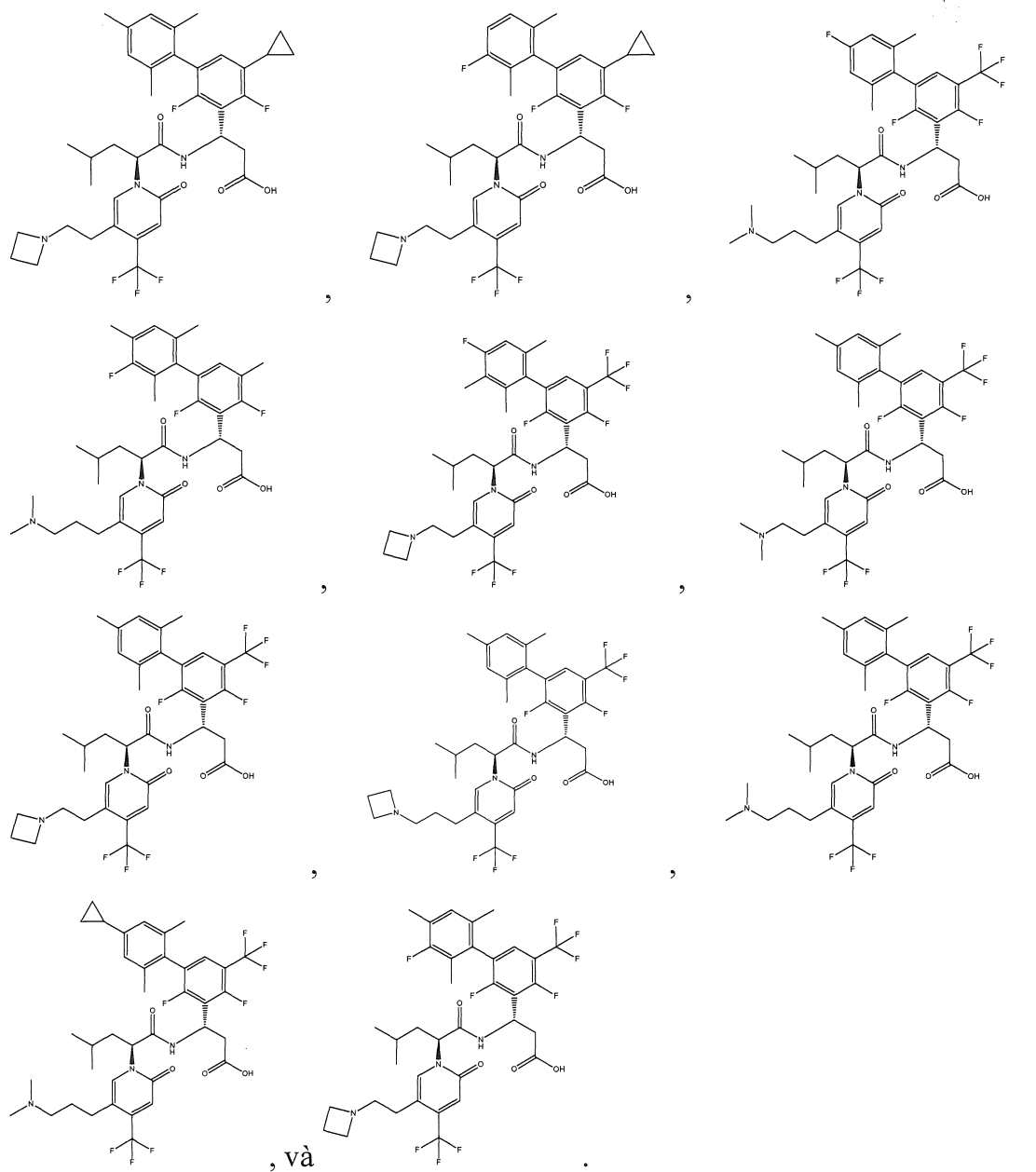
R_4 là H;

R_{5a} , và R_{5e} đều được chọn một cách độc lập từ (C_1-C_5) -alkyl; và

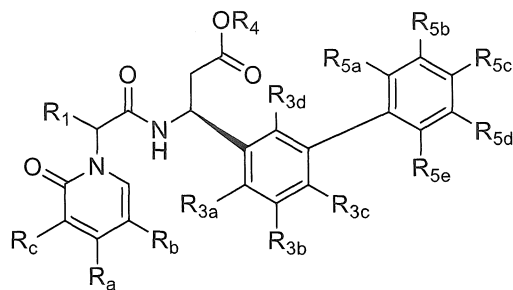
R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C_1-C_4) -alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng;

miễn là hợp chất có công thức (Ia) không được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:



Trong một số phương án, hợp chất có thể là hợp chất có công thức (Ib)



(Ib),

trong đó:

R_a , là CF_3 ;

R_b là $-(C_1-C_5)\text{alkylen-N}-(R_x)(R_y)$ được thế hoặc không được thế;

R_x và R_y độc lập là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_x và R_y cùng được chọn với N mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 4-6 phần tử;

R_c là H;

R_1 là (C_1-C_6) -alkyl được thế hoặc không được thế;

R_{3a} và R_{3b} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không được thế, (C_3-C_6) -xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, -OH, -CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, $-OCF_3$, và (C_1-C_4) -alkylen- (C_1-C_4) -alkoxy được thế hoặc không được thế; với điều kiện là R_{3a} và R_{3b} đều không phải là H;

R_{3c} là H;

R_{3d} là halogenua;

R_4 là H;

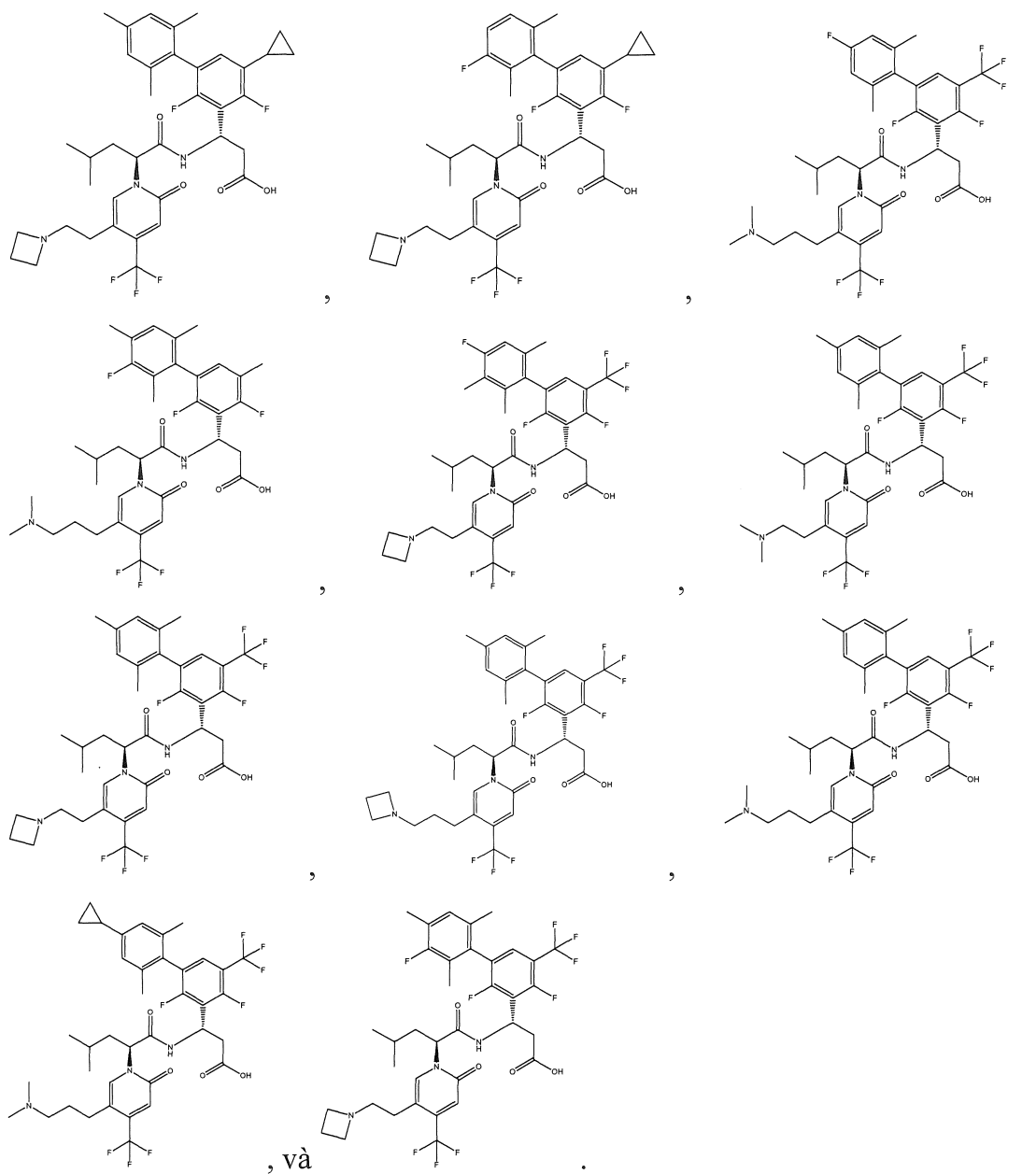
R_{5a} , và R_{5e} đều được chọn một cách độc lập từ (C_1-C_5) -alkyl; và

R_{5b} , R_{5c} , và R_{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm chỉ bao gồm H, CN, halogenua, CF_3 , $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5) -alkyl được thế hoặc không

được thế, (C₃-C₆)-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có 3-6 phần tử được thế hoặc không được thế, hydroxyl, và (C₁-C₄)-alkoxy;

hoặc các muối được dụng của chúng;

miễn là hợp chất có công thức (Ib) không được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

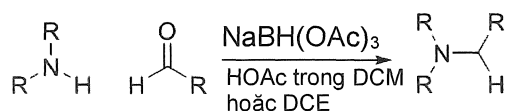


Ví dụ 1. Các sơ đồ chung để tổng hợp chất ức chế $\alpha 4\beta 7$

Tổng hợp β -amino axit

Sự tổng hợp các β -amino axit có thể đạt được bằng cách sử dụng các quy trình đã biết được mô tả trong tài liệu, chẳng hạn như, nhưng không bị giới hạn, “Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids,” tập hai, Biên tập: Eusebio Juaristi, Vadim A. Soloshonok, First được xuất bản vào 27, tháng Một, 2005, John Wiley & Sons, Inc.; Ellman et. Al Acc. Chem. Res.2002. 35, 984-995; Franklin A. Davis and Bang-Chi Chen Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 13-18; Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. 2003, 68, 7122; Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 7819; và Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12.

Sự amin hóa khử

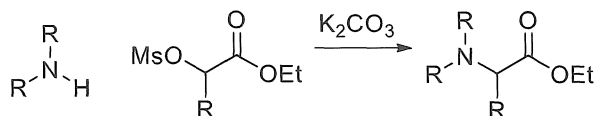


Quy trình A: Hỗn hợp amin (1 đương lượng), aldehyt (1,2 đương lượng) trong DCM (1-2 mL/mmol amin) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó NaBH(OAc)_3 (1,5 đương lượng) được bổ sung từng phần và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra amin mong muốn.

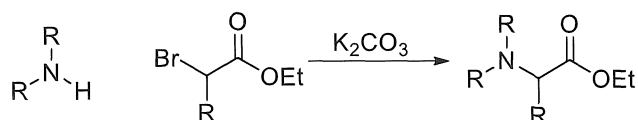
Quy trình B: Hỗn hợp của aldehyt (1 đương lượng), amin (1,05-2 đương lượng) trong DCE (3-4 mL/mmol aldehyt) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10-30 phút. Sau đó NaBH(OAc)_3 (3-4 đương lượng) được bổ sung từng phần và được khuấy ở nhiệt độ phòng 1-16 cho đến khi hoàn thành bởi LC/MS. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra amin mong muốn.

Quy trình C: Hỗn hợp của aldehyt (1 đương lượng), AcOH (1,2 equiv), amin (1,05-2 đương lượng) trong DCM (2-3 mL/mmol aldehyt) và MeOH (0,5 mL/mmol aldehyt) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15-30 phút. Sau đó NaBH(OAc)_3 (2 đương lượng) được bổ sung từng phần và được khuấy ở nhiệt độ phòng 1-16 cho đến khi hoàn thành bởi LC/MS. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra amin mong muốn.

Alkyl hóa

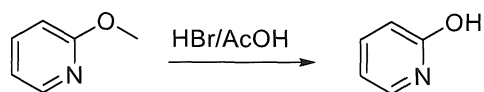


Quy trình A: Bổ sung mesylat (1,5 đương lượng) và K_2CO_3 (3 đương lượng) vào dung dịch của amin (1 đương lượng) trong MeCN (3-4 mL/mmol amin). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $80^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và phân sớt lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo để cho ra sản phẩm được alkyl hóa.



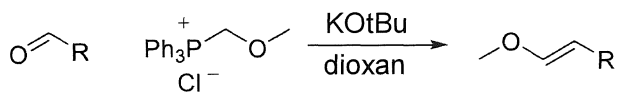
Quy trình B: Bổ sung alkylbromua (2 đương lượng) và K_2CO_3 (2 đương lượng) vào dung dịch của amin (1 đương lượng) trong MeCN (3-4 mL/mmol amin). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $80^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và phân sớt lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo để cho ra sản phẩm được alkyl hóa.

Khử bảo vệ phenol



Hỗn hợp của methoxypyridin (1 đương lượng) trong HBr/AcOH 44% (10 mL/mmol chất nền) được gia nhiệt ở $55-75^\circ C$ trong 5-16 giờ cho đến khi hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân sớt lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo để cho ra sản phẩm phenol.

Phản ứng Wittig

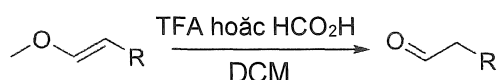


Quy trình A: Hỗn hợp của (methoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,5 đương lượng), t-BuOK (2,5 đương lượng) trong dioxan (2 mL/mmol muối phosphoni) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó aldehyt (1 đương lượng) trong THF (1 mL/mmol aldehyt) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 2-16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia công (được pha loãng với nước và được chiết với EtOAc;

phần chiết xuất tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để cho ra sản phẩm enol ete.

Quy trình B: Hỗn hợp của (methoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,1 đương lượng), t-BuOK (2,5 đương lượng) trong THF (4 mL/mmol muối phosphoni) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó aldehyt (1 đương lượng) trong THF (2 mL/mmol aldehyt) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia công (được pha loãng với nước và được chiết với EtOAc; phần chiết xuất tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để cho ra sản phẩm enol ete.

Enol Ete thành Aldehyt

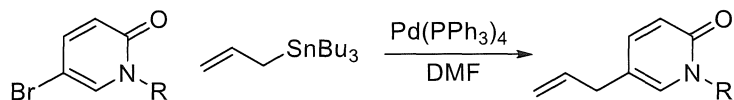


Quy trình A: Enol ete (1 đương lượng) được xử lý với TFA (2 mL/mmol) ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra aldehyt mong muốn.

Quy trình B: Enol ete (1 đương lượng) được xử lý với HCOOH (2 mL/mmol) ở 70°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra aldehyt mong muốn.

Quy trình C: Bổ sung TFA (2 mL/mmol) và nước (0,25 mL/ mmol enol ete) vào dung dịch của enol ete (1 đương lượng) trong DCM (15 mL/mmol enol ete). Phản ứng được khuấy ở 45°C trong 18 giờ. Phản ứng được gia công (được dập tắt với NaHCO_3 , được chiết với DCM; phần chiết xuất tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc) để tạo ra aldehyt mong muốn.

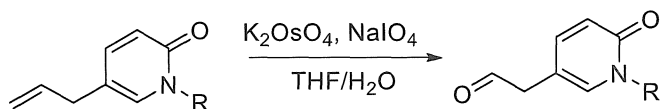
Phản ứng Stille



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,1 đương lượng) vào dung dịch của arylbromua (1 đương lượng) và allylstannan (1,2 đương lượng) dưới N_2 trong DMF (3 mL/mmol arylbromua). Phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không sau đó được pha loãng với EtOAc, được rót vào trong dung dịch nước KF 20%, và được khuấy

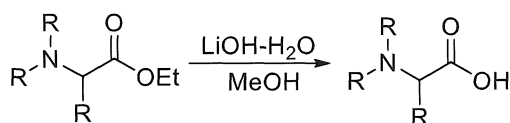
trong 1 giờ và được chiết. Các lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Alken thành Aldehyt



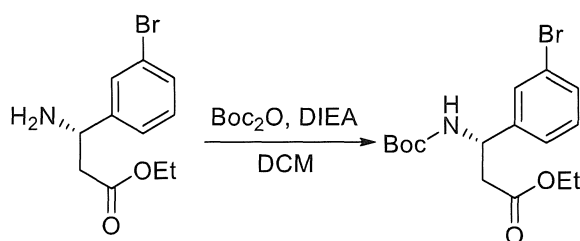
Bổ sung $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,01 đương lượng) vào dung dịch của alken (1 đương lượng) trong THF/ H_2O (1:1) (10 mL/mmol alken) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 5 phút sau đó NaIO_4 (3 đương lượng) trong H_2O (1 mL/mmol alken) được bổ sung nhỏ giọt và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy cho đến khi hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được gia công (pha loãng với nước và được chiết với EtOAc; các lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc) để cho ra aldehyt mong muốn.

Este thành axit



Este (1 đương lượng) được xử lý với $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3-5 đương lượng) trong MeOH (1-3 mL/mmol este) và nước (1-3 mL/mmol este) ở nhiệt độ phòng trong 1-5 giờ. Phản ứng được axit hóa với HCl 1N đến pH=3 và được cô đặc. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để cho ra sản phẩm axit cacboxylic mong muốn.

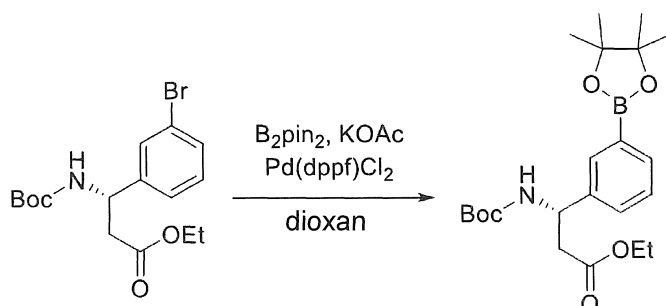
Bảo vệ amin



Hỗn hợp của amin (1 đương lượng), DIEA (3 đương lượng), và Boc_2O (2 đương lượng) được khuấy trong DCM (5 mL/mmole amin) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ cho đến khi

hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được gia công (được rửa với HCl 0,5 N, NaHCO₃ bão hòa, nước muối, được chiết với DCM; các lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel.

Điều chế arylboran

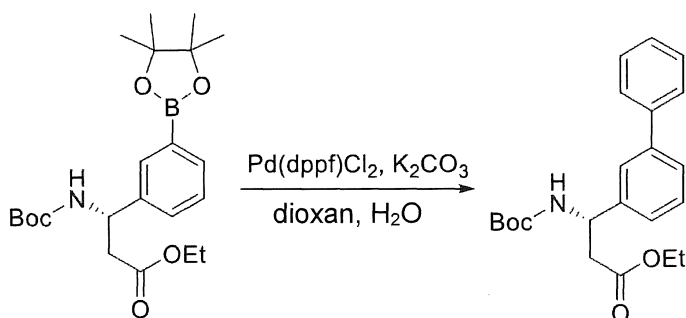


Hỗn hợp của arylbromua (1 đương lượng), B₂pin₂ (1,2 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 đương lượng), và KOAc (3 đương lượng) trong dioxan (10 mL/mmol arylbromua) được khuấy ở 110 °C trong 2-5 giờ dưới N₂ cho đến khi hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được lọc, được cô đặc trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra arylboran mong muốn.

Ghép cặp Suzuki

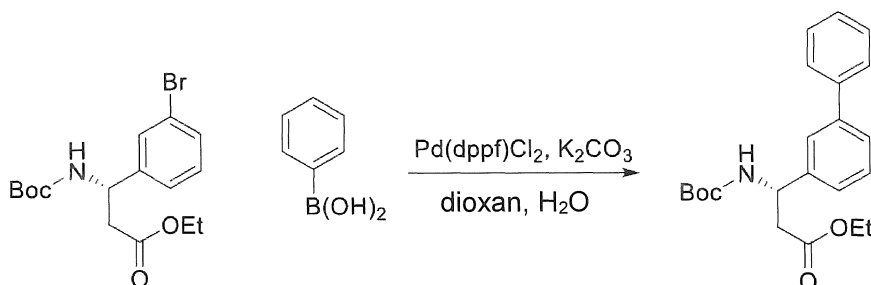
Tài liệu “Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds”

N. Miyaura; A. Suzuki *Chem. Rev.* 1995, 957, 2457-2483.

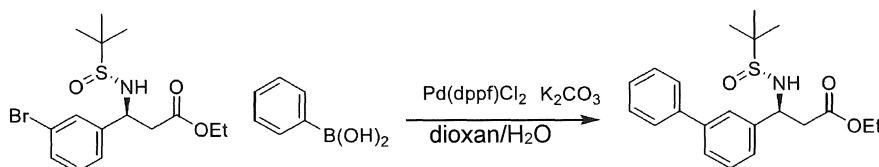


Quy trình A: Bổ sung arylbromua (1,2 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (0,1 đương lượng), K₂CO₃ (2 đương lượng), và nước (2 mL/mmol) vào dung dịch của arylboran (1 đương lượng) trong dioxan (10 mL/mmol arylboran). Phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ dưới N₂. Phản ứng được gia công (được rửa với nước muối và được chiết với EtOAc;

phần chiết xuất tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra sản phẩm biaryl mong muốn.

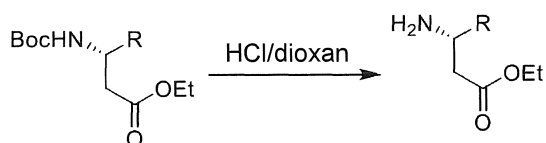


Quy trình B: Bổ sung K_2CO_3 (2 đương lượng) trong nước (2 mL/mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,1 đương lượng) vào dung dịch của arylbromua (1 đương lượng) và arylboran (1,1 đương lượng) trong dioxan (10 mL/mmol arylbromua). Phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới N_2 . Phản ứng được gia công (được rửa với nước muối và được chiết với EtOAc; phần chiết xuất tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra sản phẩm biaryl mong muốn.



Quy trình C: Hỗn hợp của arylbromua (1 đương lượng), arylboran (2,0 equiv), K_2CO_3 (3 đương lượng), và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,05 đương lượng) trong dioxan (10 mL/mmol arylbromua) và nước (1 mL/mmol) được khuấy ở 110°C trong 2 giờ dưới N_2 cho đến khi hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được gia công (được rửa với nước muối và được chiết với EtOAc; phần chiết xuất tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra sản phẩm biaryl mong muốn.

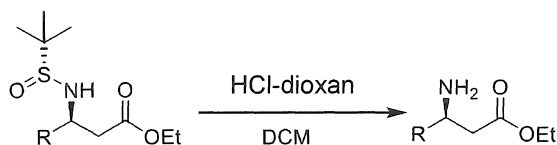
Khử bảo vệ Boc



Amin được bảo vệ Boc (1 đương lượng) trong DCM (4 mL/mmol amin) được bổ sung 4M HCl-dioxan (12 đương lượng). Phản ứng được khuấy trong 1-2 giờ cho đến khi hoàn

thành bởi LCMS. Phản ứng được cô đặc trong chân không để cho ra amin mong muốn.

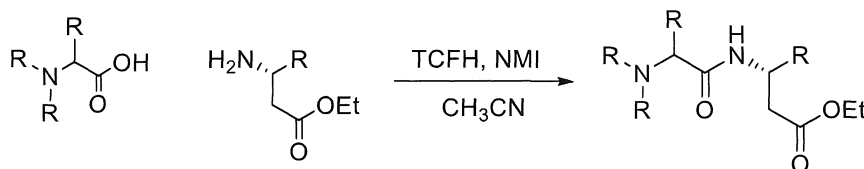
Khử bảo vệ t-butylsulfinyl



Bổ sung 4M HCl-dioxan (1,7 đương lượng) vào dung dịch của t-butylsulfinylamin (1 đương lượng) trong DCM (0,5 mL/mmol amin). Phản ứng được khuấy trong 0,5-1 giờ cho đến khi hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để cho ra amin mong muốn.

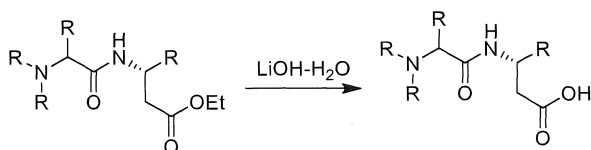
Sự hình thành liên kết amid

Tài liệu “Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup” A. El-Faham, F. Albericio *Chem. Rev.* 2011, 111, 11, 6557-6602; “Amide bond formation and peptide coupling” C. A. G. N. Montalbetti; V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852.



Hỗn hợp của amin (1 đương lượng), axit cacboxylic (1 đương lượng), TCFH (2 đương lượng), và NMI (4 đương lượng) trong CH₃CN (10 mL/mmol amin) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1-2 giờ cho đến khi hoàn thành bởi LCMS. Phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để cho ra sản phẩm amid mong muốn.

Thủy phân este



Este (1 đương lượng) được xử lý với LiOH-H₂O (3-5 đương lượng) trong MeOH (1-3

mL/mmol este) và nước (1-3 mL/mmol este) ở nhiệt độ phòng trong 1-5 giờ. Phản ứng được axit hóa với HCl 1N đến pH=4-5 và được cô đặc. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để cho ra sản phẩm axit cacboxylic mong muốn.

Các phương pháp phân tích

Các phương pháp phân tích LCMS

Các hợp chất cuối cùng được phân tích bằng cách sử dụng các điều kiện LC/MS, với sự theo dõi bằng đầu dò UV tại 214 nm và 254 nm, và quét khối phổ 110-800 amu ở chế độ ion hóa ESI+.

LC/MS A: cột: XBridge C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 μ m; pha động: Nước (amoni hydro cacbonat 10 mM), B CH₃CN; gradient: 5%-95% B trong 1,4 phút, sau đó giữ trong 1,6 min; tốc độ dòng: 1,8 mL/phút; nhiệt độ lò 50 °C.

LC/MS B: cột: SunFire C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 μ m; pha động: Nước (0,01% TFA), B CH₃CN; gradient: 5%-95% B trong 1,5 phút, sau đó giữ trong 1,5 phút; tốc độ dòng: 2,0 mL/phút; nhiệt độ lò 50 °C.

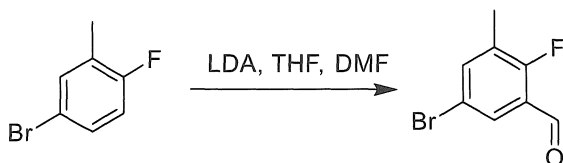
LC/MS C: cột: XBridge C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 μ m; pha động: Nước (amoni hydro cacbonat 10 mM), B CH₃CN; gradient: 5%-95%B trong 1,5 phút, sau đó giữ trong 1,5 phút; tốc độ dòng: 1,8 mL/phút; nhiệt độ lò 50 °C.

LC/MS D: cột: Poroshell 120 EC-C138, 4,6 X 30 mm, 2,7 μ m; pha động: Nước (0,01% TFA), B CH₃CN (0,01% TFA); gradient: 5%-95% B trong 1,2 phút, sau đó giữ trong 1,8 phút; tốc độ dòng: 2,2 mL/phút; nhiệt độ lò 50 °C.

Ví dụ 2A. Điều chế các chất trung gian

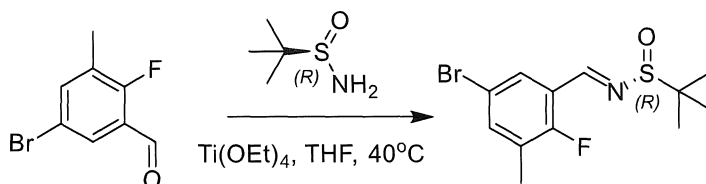
Điều chế etyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat

Bước 1: 5-brom-2-flo-3-metylbenzaldehyt



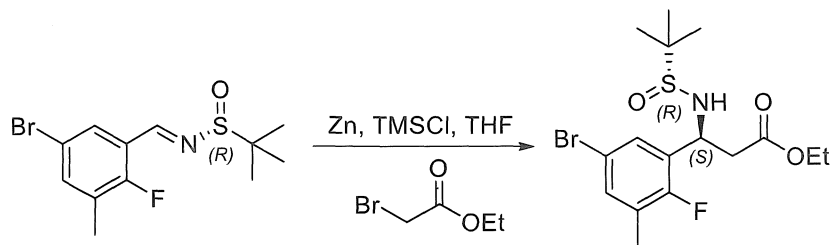
Bổ sung Liti diisopropylamid (2,0 M, 39,7 mL, 79,4 mmol, 1,5 *eq*) nhỏ giọt qua khoảng thời gian 10 phút vào hỗn hợp của 4-brom-1-flo-2-metylbenzen (10,0 g, 52,9 mmol, 1,0 *eq*) trong THF khan (100,0 mL) dưới khí quyển nitơ ở -78 °C và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. DMF (15,0 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với dung dịch (nước) NH₄Cl bão hòa (100 mL) ở 0 °C, được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại thu được được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 9:1) để tạo ra 5-brom-2-flo-3-metylbenzaldehyt dưới dạng chất rắn màu trắng (8,0 g). Hiệu suất 70% (ESI 218,9 [M+H]⁺).

Bước 2: (*R, E*)-*N*-(5-brom-2-flo-3-metylbenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid



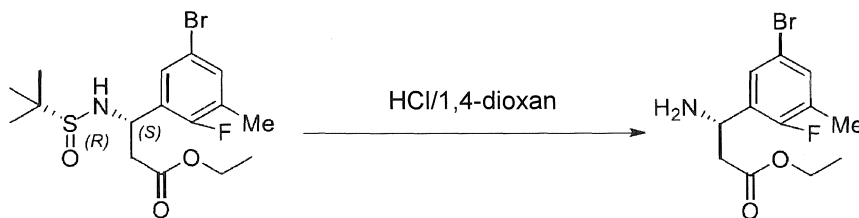
Bổ sung Ti(OEt)₄ (12,6 g, 55,4 mmol, 1,50 *eq*) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng với nhiệt độ được duy trì dưới 30 °C vào hỗn hợp của 5-brom-2-flo-3-metylbenzaldehyt (8,0 g, 36,9 mmol, 1,00 *eq*) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamid (5,4 g, 44,3 mmol, 1,2 *eq*) trong THF khan (80 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 40 °C và được khuấy trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (80 mL) và EtOAc (80 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Phần lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô (*R, E*)-*N*-(5-brom-2-flo-3-metylbenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid dưới dạng chất rắn màu vàng (12,0 g, thô) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 100% (ESI 320,0 [M+H]⁺).

Bước 3: ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat



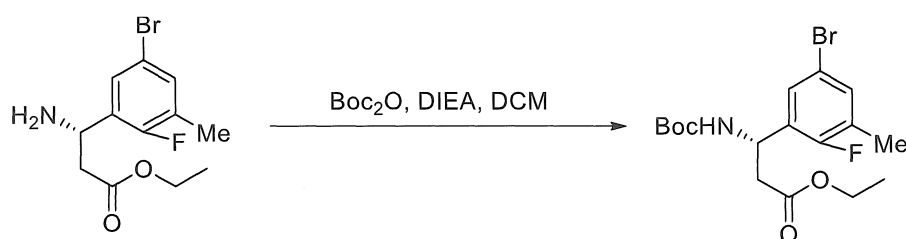
Bổ sung clotrimetylsilan (0,8 g, 7,5 mmol, 0,2 *eq*) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của Zn (12,2 g, 187,5 mmol, 5,0 *eq*) trong THF khan (200 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ và được làm mát xuống 20-30°C. Ethyl 2-bromaxetat (1,57 g, 9,4 mmol, 0,25 *eq*) được bổ sung nhỏ giọt ở 20-30 °C. Khi hỗn hợp phản ứng bắt đầu tỏa nhiệt, phần còn lại của ethyl 2-bromaxetat (14,4 g, 86,3 mmol, 2,3 *eq*) được bổ sung nhỏ giọt trong suốt khoảng thời gian mà hỗn hợp phản ứng được giữ ở 50-60 °C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 0 °C, (*R, E*)-*N*-(5-brom-2-flo-3-metylbenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid (12,0 g, 37,5 mmol) trong THF khan (30 mL) được bổ sung nhỏ giọt và được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. MTBE (150 mL) và dung dịch của axit xitric (3 g) trong nước (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp. Hỗn hợp được phân tách. Lớp nước được chiết với MTBE (150 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (9,0 g). Hiệu suất 59% (ESI 408,0 [M+H]⁺).

Bước 4: ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)propanoat



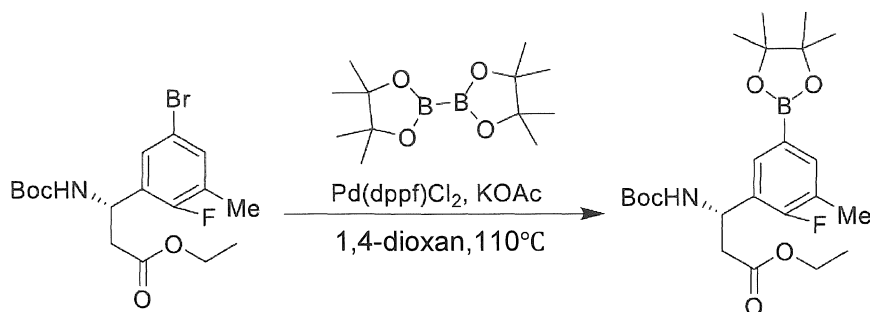
Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 20 mL, 80,0 mmol, 4,08 *eq*) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (8,0 g, 19,6 mmol, 1,00 *eq*) trong DCM (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (8,0 g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 100% (ESI 304,2 [M+H]⁺).

Bước 5: ethyl (*S*)-ethyl 3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoat



Bổ sung DIEA (7,6 g, 59,0 mmol, 3,00 *eq*) và Boc₂O (8,6 g, 39,2 mmol, 2,00 *eq*) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)propanoat (8,0 g, 19,6 mmol, 1,00 *eq*) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (200 mL) và được rửa với HCl 0,5 N (50 mL x 3), NaHCO₃ bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat dưới dạng dầu màu nâu (6,0 g). Hiệu suất 75% (ESI 404,1 (M+H)⁺).

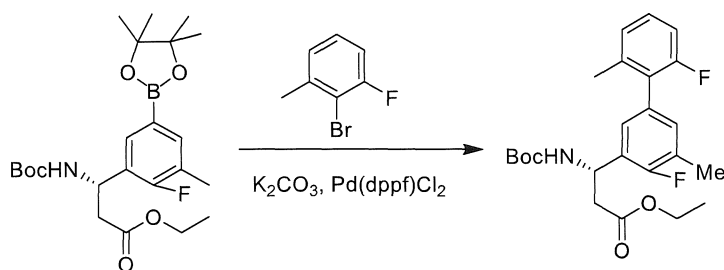
Điều chế ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoat (1,0 g, 2,48 mmol, 1,0 *eq*), bis(pinacolato)diboron (756,28 mg, 2,98 mmol, 1,2 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (90,65 mg, 0,13 mmol, 0,05 *eq*) và KOAc (729,12 mg, 7,44 mmol, 3,0 *eq*) trong 1,4-dioxan (20 mL) được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 2:1) để cho ra (*S*)-ethyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat dưới dạng dầu không màu (1,0 g). Hiệu suất 89% (ESI 452,2 (M+H)⁺).

Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

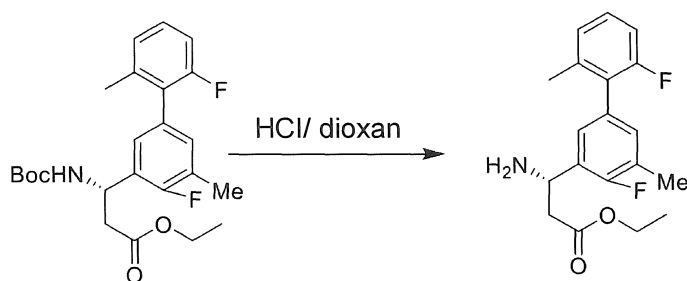
Bước 1: ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung 2-brom-1-flo-3-metylbenzen (150 mg, 0,79 mmol, 1,2 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,066 mmol, 0,1 *eq*), K₂CO₃ (182 mg, 1,32 mmol, 2,0 *eq*) và nước (1 mL) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (300 mg, 0,66 mmol, 1,0 *eq*) trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ

tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 8:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (210 mg). Hiệu suất 73% (ESI 334,1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$).

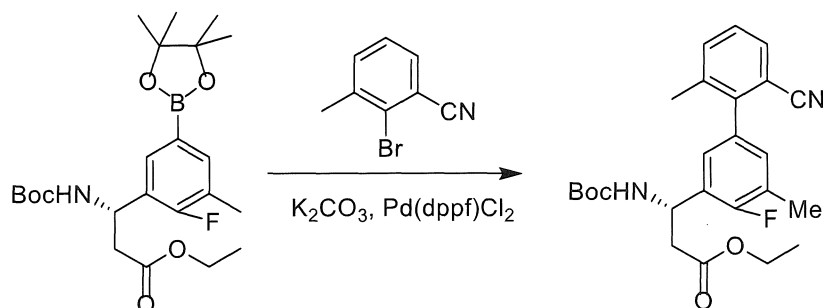
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3,0 mL, 6,0 mmol, 12,5 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (210 mg, 0,48 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (160 mg). Hiệu suất 99% (ESI 334,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

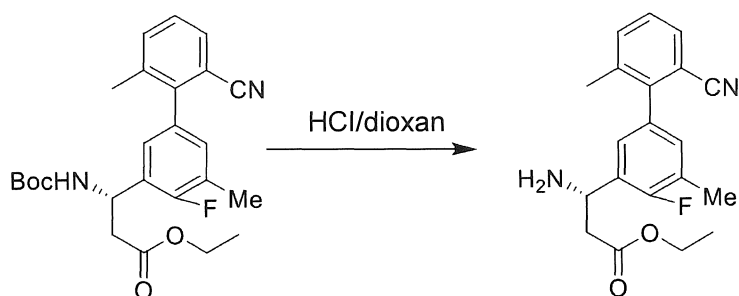
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua

Bước 1: ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung 2-brom-3-metylbenzonitril (226 mg, 1,16 mmol, 1,5 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0,077 mmol), K₂CO₃ (193 mg, 1,4 mmol, 1,8 *eq*) và nước (2 mL) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (350 mg, 0,77 mmol, 1,0 *eq*) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 4:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (260 mg). Hiệu suất 76% (ESI 341,1 [M+H-100]⁺).

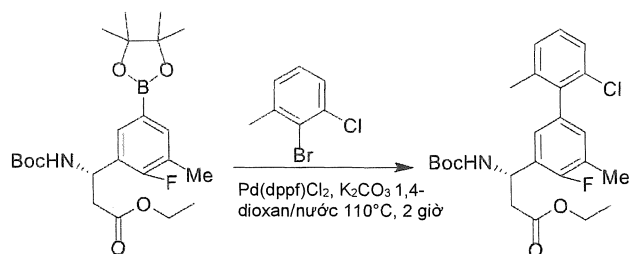
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 7,7 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (230 mg, 0,52 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua dưới dạng dầu màu vàng (180 mg). Hiệu suất 91% (ESI 341,1 [M+H]⁺).

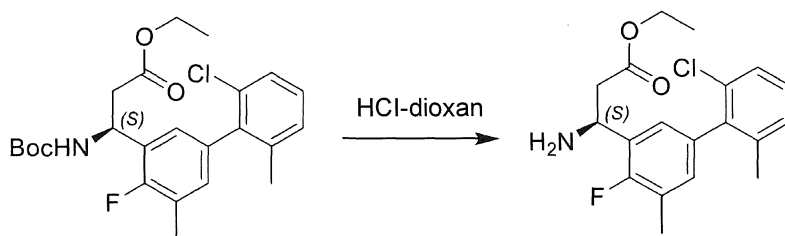
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,0 g, 2,22 mmol, 1,00 *eq*), 2-brom-1-clo-3-metylbenzen (543 mg, 2,66 mmol, 1,20 *eq*), K₂CO₃ (613 mg, 4,44 mmol, 2,0 *eq*) và Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0,11 mmol, 0,05 *eq*) trong dioxan (10 mL) và H₂O (2 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 2:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (800 mg). Hiệu suất 80% (ESI 450,18 [M+H]⁺).

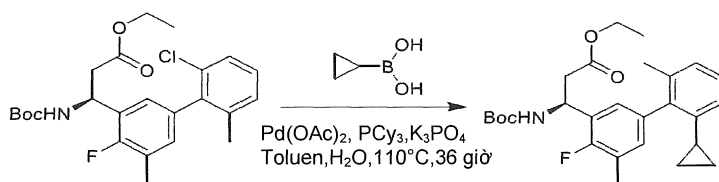
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 9,0 mL, 36,0 mmol, 53,73 *eq*) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (300 mg, 0,67 mmol, 1,00 *eq*) trong DCM (9 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 86% (ESI 350,1[M+H]⁺).

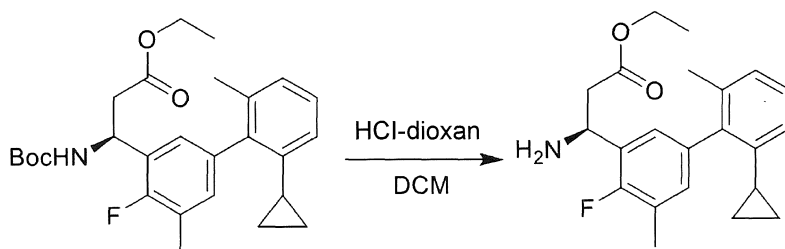
Điều chế etyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (500 mg, 1,12 mmol, 1,00 *eq*), axit xyclopropylboronic (116 mg, 1,35 mmol, 1,20 *eq*), K₃PO₄ (475 mg, 2,24 mmol, 2,00 *eq*), PCy₃ (31 mg, 0,11 mmol, 0,10 *eq*) và Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,11 mmol, 0,10 *eq*) trong dioxan (10 mL) và H₂O (2 mL) được khuấy ở 110 °C trong 36 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 2:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (400 mg). Hiệu suất 79% (ESI 456,2 [M+H]⁺).

Bước 2: etyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

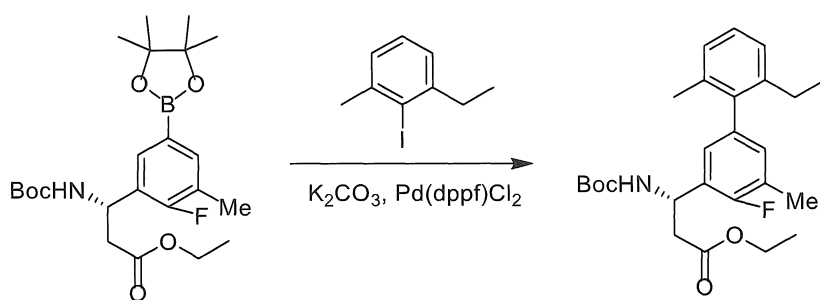


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 9,0 mL, 36,0 mmol, 40,9 *eq*) vào hỗn hợp của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (400 mg, 0,88 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (9 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô

đặc trong chân không để tạo ra etyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 96% (ESI 356,2 [M+H]⁺).

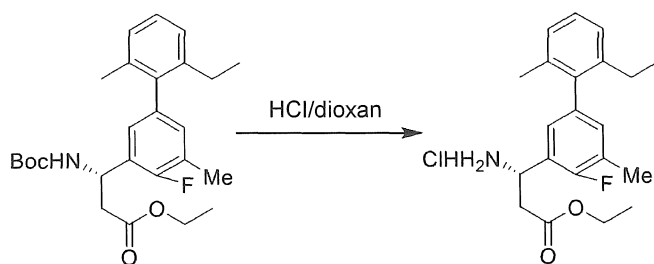
Điều chế etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua

Bước 1: etyl (*S*)-3-amino-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua



Bổ sung 1-etyl-2-iodo-3-metylbenzen (286 mg, 1,16 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0,077 mmol, 0,1 eq), K₂CO₃ (193 mg, 1,4 mmol, 1,8 eq) và nước (2 mL) vào dung dịch của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (350 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (60 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (240 mg). Hiệu suất 70% (ESI 344,2 [M+H-100]⁺).

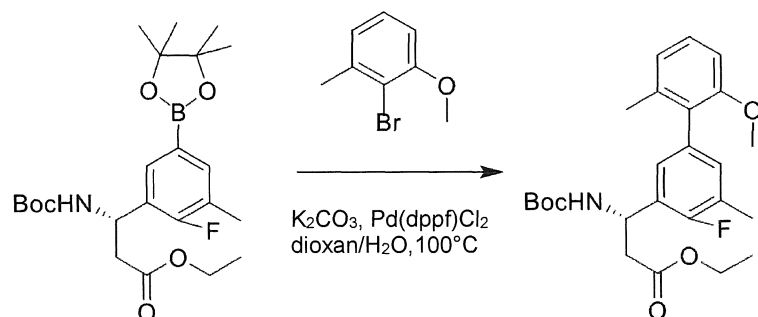
Bước 2: etyl (*S*)-3-amino-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3,0 mL, 6,0 mmol, 12,8 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (210 mg, 0,47 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (S)-3-amino-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua dưới dạng dầu không màu (170 mg). Hiệu suất 94% (ESI 344,1 $[M+H]^+$).

Điều chế (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat

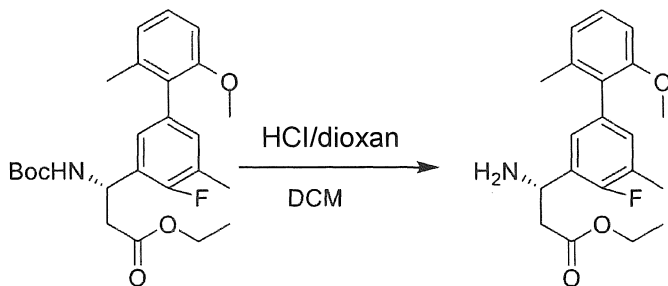
Bước 1: ethyl (S)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1 g, 2,22 mmol, 1,0 *eq*), 2-brom-1-methoxy-3-metylbenzen (666 mg, 3,33 mmol, 1,5 *eq*), K_2CO_3 (919 mg, 6,66 mmol, 3,0 *eq*) và $Pd(dppf)Cl_2$ (162 mg, 0,222 mmol, 0,1 *eq*) trong dioxan (15 mL) và H_2O (1,5 mL) được khuấy ở 100°C dưới khí quyển nitơ trong 3 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc

2:1) để tạo ra (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (0,96 g). Hiệu suất 97% (ESI 346,1 $[M+H]^+$).

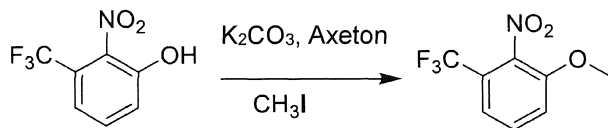
Bước 2: (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2,15 mL, 4 *eq*) vào dung dịch được khuấy của (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (0,96 g, 2,15 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (7 mL) và khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước 10 mM NH_4HCO_3 , B: MeOH, 0~100%) to provide (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (0,6 g). Hiệu suất 81% (ESI 346,1 $[M+H]^+$).

Điều chế (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat

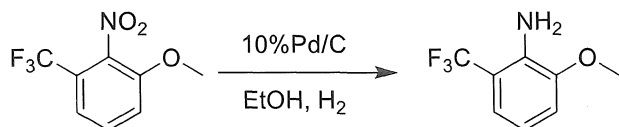
Bước 1: 1-methoxy-2-nitro-3-(triflometyl)benzen



Bổ sung K_2CO_3 (3 g, 21,75 mmol, 3 *eq*) và CH_3I (5,15 g, 36,25 mmol, 5 *eq*) vào hỗn hợp của 2-nitro-3-(triflometyl)phenol (1,5 g, 7,25 mmol, 1,0 *eq*) trong axeton (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa với EtOAc (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1)

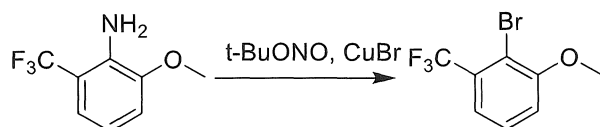
để tạo ra 1-methoxy-2-nitro-3-(triflometyl)benzen dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).
Hiệu suất 81%.

Bước 2: 2-methoxy-6-(triflometyl)anilin



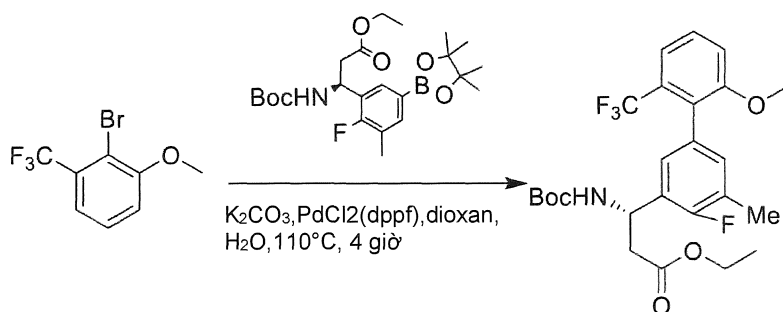
Bổ sung 10%Pd/C (700 mg) vào hỗn hợp của 1-methoxy-2-nitro-3-(triflometyl)benzen (1,3 g, 5,88 mmol, 1,0 *eq*) trong EtOH (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển H₂ (2L, 1 atm). LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra 2-methoxy-6-(triflometyl)anilin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,75 g). Hiệu suất 67% (ESI 192,1 [M+H]⁺).

Bước 3: 2-brom-1-methoxy-3-(triflometyl)benzen



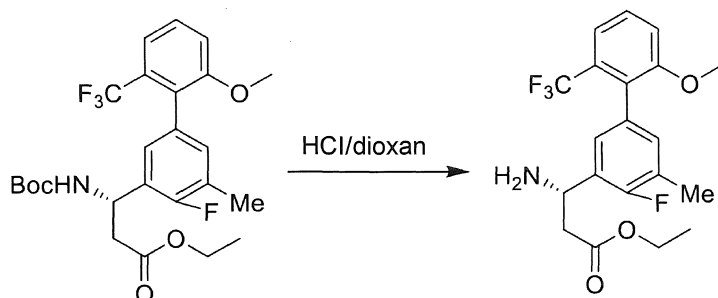
Bổ sung t-BuONO (565 mg, 5,49 mmol, 1,5 *eq*) và CuBr (628 mg, 4,39 mmol, 1,2 *eq*) vào hỗn hợp của 2-methoxy-6-(triflometyl)anilin (700 mg, 3,66 mmol, 1,0 *eq*) trong MeCN (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra 2-brom-1-methoxy-3-(triflometyl)benzen dưới dạng dầu không màu (400 mg). Hiệu suất 43%.

Bước 4: (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flu-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của 2-brom-1-methoxy-3-(triflometyl)benzen (400 mg, 1,57 mmol, 1,00 *eq*), (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (708 mg, 1,57 mmol, 1,0 *eq*), K₂CO₃ (650 mg, 4,71 mmol, 3,0 *eq*) và Pd(dppf)Cl₂ (115 mg, 0,157 mmol, 0,1 *eq*) trong dioxan (8 mL) và H₂O (0,8 mL) được khuấy ở 110°C trong 4 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (400 mg) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 51% (ESI 400,1 [M-Boc]⁺).

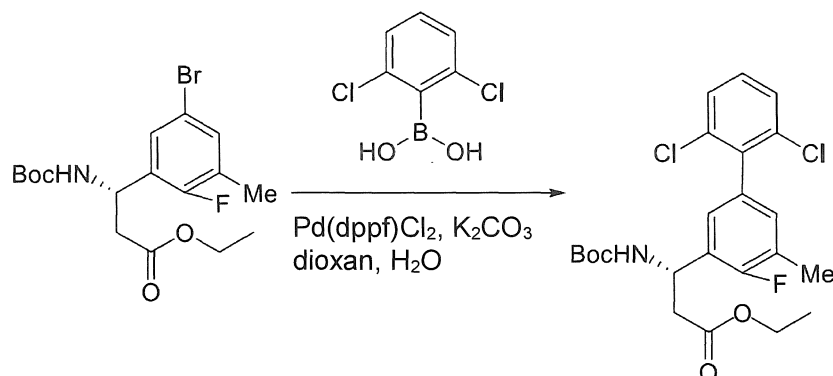
Bước 5: (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 0,8 mL, 3,2 mmol, 4 *eq*) vào dung dịch được khuấy của (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (400 mg, 0,8 mmol, 1,00 *eq*) trong DCM (6 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (280 mg) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 87% (ESI 400,1 [M+H]⁺).

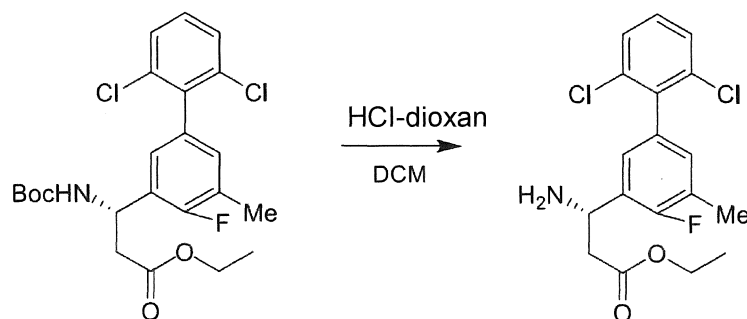
Điều chế (S)-etyl 3-amino-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (0,34 g, 2,48 mmol, 2 *eq*) trong H_2O (2 mL) và $Pd(dppf)Cl_2$ (90 mg, 0,124 mmol, 0,1 *eq*) vào hỗn hợp của metyl (S)-etyl 3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)propanoat (0,5 g, 1,29 mmol, 1 *eq*) và 2,6-diclophenylboronic axit (0,26 g, 1,36 mmol, 1,1 *eq*) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (0,550 g). Hiệu suất 94% (ESI 470,4 $[M+H]^+$).

Bước 2: (S)-metyl 3-amino-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)propanoat

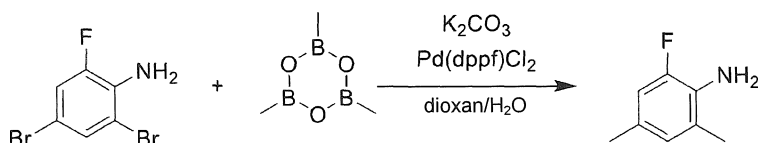


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3 mL, 12 mmol, 10 *eq*) vào hỗn hợp của metyl (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)propanoat (0,55 g, 1,21 mmol, 1 *eq*) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong

chân không để cho ra sản phẩm thô (S)-ethyl 3-amino-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,42 g) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 98% (ESI 370,3[M+H]⁺).

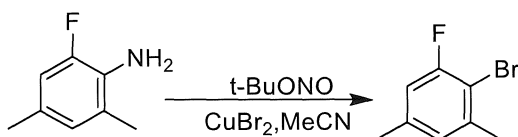
Điều chế ethyl (S)-3-amino-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 2-flo-4,6-dimetylanilin



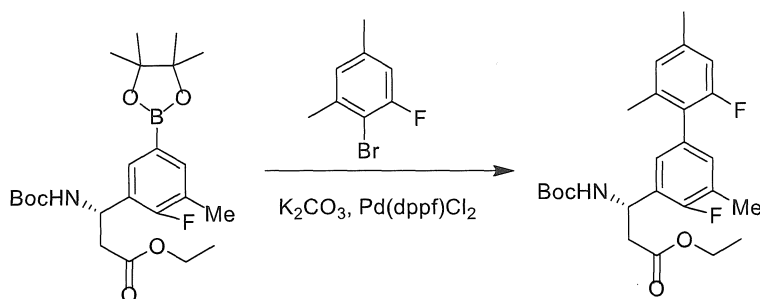
Hỗn hợp của 2,4-dibrom-6-floanilin (5,0 g, 18,59 mmol, 1,0 eq), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (3,5 M trong THF, 21,2 mL, 74,36 mmol, 4,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (680 mg, 0,93 mmol, 0,05 eq) và K₂CO₃ (7,71 g, 55,78 mmol, 3,0 eq) trong dioxan (60 mL) và H₂O (8 mL) được khuấy ở 110 °C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (35 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 20:1) để tạo ra 2-flo-4,6-dimetylanilin dưới dạng dầu màu vàng (2,16 g). Hiệu suất 83,5% (ESI 140,2 [M+H]⁺).

Bước 2: 2-brom-1-flo-3,5-dimetylbenzen



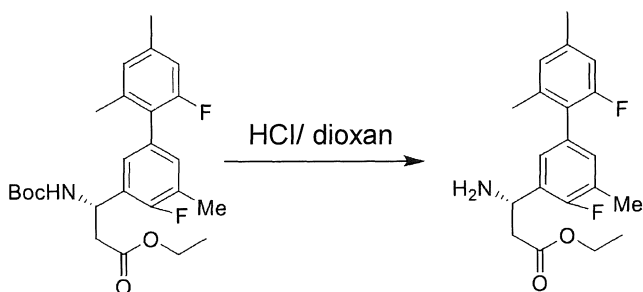
Bổ sung tert-Butyl nitrit (1,68 g, 14,4 mmol, 2,0 eq) vào dung dịch được khuấy của 2-flo-4,6-dimetylanilin (1,0 g, 7,2 mmol, 1,0 eq) và CuBr₂ (4,8 g, 21,6 mmol, 3,0 eq) trong MeCN (7 mL) và khuấy ở 60 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa) để tạo ra 2-brom-1-flo-3,5-dimetylbenzen dưới dạng dầu màu vàng (560 mg). Hiệu suất 38%.

Bước 3: ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-fluoro-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (556 mg, 1,23 mmol, 1,0 *eq*), 2-brom-1-flo-3,5-dimetylbenzen (250 mg, 1,23 mmol, 1,0 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,062 mmol, 0,05 *eq*) và K₂CO₃ (510 mg, 3,69 mmol, 3,0 *eq*) trong dioxan (6 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (35 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (25 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 7:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (365 mg). Hiệu suất 66% (ESI 348,1 [M+H-100]⁺).

Bước 4: ethyl (*S*)-3-amino-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

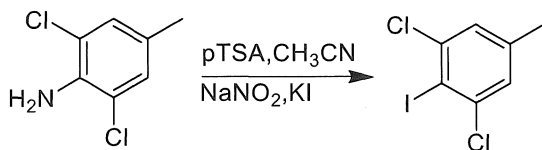


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 3,1 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (720 mg, 1,29 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (2 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-

biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (450 mg). Hiệu suất 93% (ESI 348,1 [M+H]⁺).

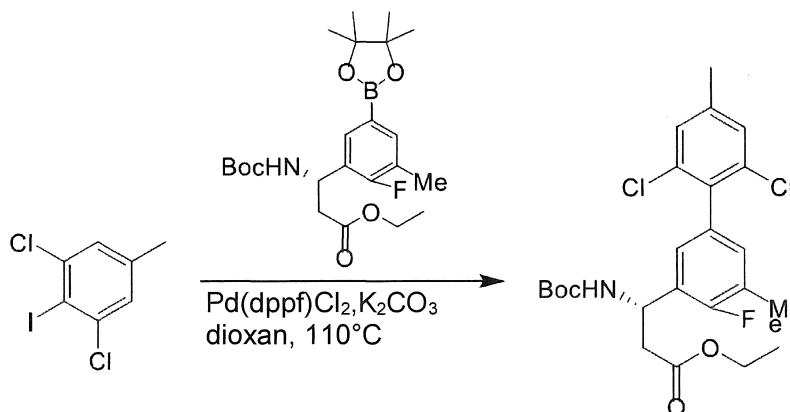
Điều chế (S)-etyl 3-amino-3-(2',6'-diclo-4'-flo-4',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: 1,3-diclo-2-iodo-5-metylbenzen



Bổ sung axit 4-metylbenzensulfonic (9,8 g, 57,1 mmol, 4 eq) vào hỗn hợp của 2,6-diclo-4-metylanilin (2,5 g, 14,3 mmol, 1,0 eq) trong axetonitril (10 mL) và nước (1 mL) và được khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Dung dịch của NaNO₂ (2,0 g, 28,6 mmol, 2 eq) trong H₂O (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 30 phút. Sau đó dung dịch của kali iodia (3,0 g, 17,9 mmol, 1,5 eq) trong H₂O (2 mL) được bổ sung và được gia nhiệt đến 50 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để cho ra 1,3-diclo-2-iodo-5-metylbenzen dưới dạng dầu không màu (1,8 g). Hiệu suất 44,2% (ESI 286,9[M+H]⁺).

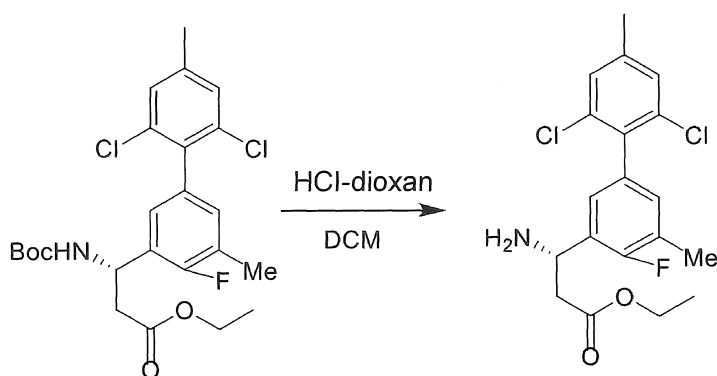
Bước 2: (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2',6'-diclo-4'-flo-4',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K₂CO₃ (1,9 g, 13,72 mmol, 4 eq) trong H₂O (2 mL) và Pd(dppf)Cl₂ (250 mg, 0,343 mmol, 0,1 eq) vào hỗn hợp của metyl (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2'-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenyl)propanoat (1,5 g, 3,43 mmol, 1 *eq*) và 1,3-diclo-2-iodo-5-metylbenzen (2,0 g, 6,86 mmol, 2 *eq*) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để cho ra metyl (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2',6'-diclo-4-flo-4',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (1,3 g). Hiệu suất 78,3% (ESI 484,4 [M+H]⁺).

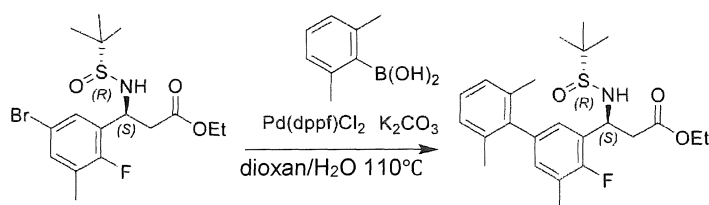
Bước 3: (S)-etyl 3-amino-3-(2',6'-diclo-4-flo-4',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3 mL, 12 mmol, 4,3 *eq*) vào hỗn hợp của metyl (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2',6'-diclo-4-flo-4',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (1,3 g, 2,76 mmol, 4 *eq*) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để cho ra (S)-etyl 3-amino-3-(2',6'-diclo-4-flo-4',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat thô dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 91% (ESI 384,3 [M+H]⁺).

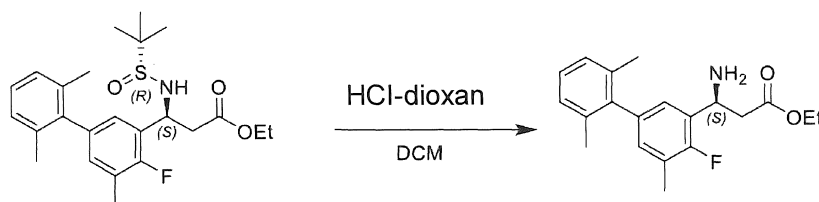
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flu-3-metylphenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (4,0 g, 9,8 mmol, 1,00 *eq*), axit (2,6-dimetylphenyl)boronic (2,9 g, 19,6 mmol, 2,00 *eq*), K₂CO₃ (4,1 g, 29,4 mmol, 3,0 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (717 mg, 0,98 mmol, 0,05 *eq*) trong dioxan (24 mL) và H₂O (9 mL) được khuấy ở 110°C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flu-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (4,0 g) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất 94% (ESI 434,1 [M+H]⁺).

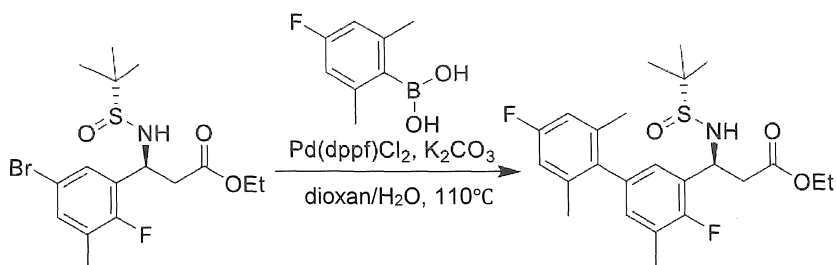
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flu-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 4 mL, 16,0 mmol, 1,7 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flu-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (4,0 g, 9,2 mmol, 1,00 *eq*) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flu-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (2,0 g) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 61% (ESI 330,1 [M+H]⁺).

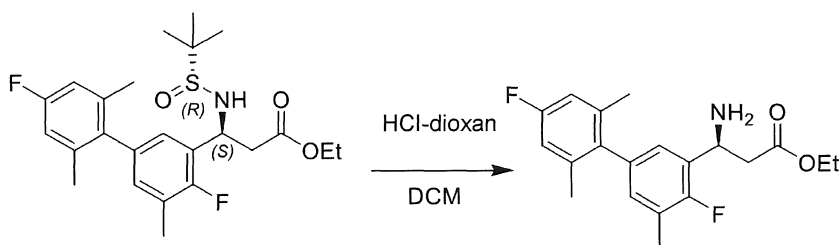
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflu-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4'-diflu-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (6,0 g, 14,7 mmol, 1,00 eq), axit (4-flo-2,6-dimetylphenyl)boronic (3,7g, 22,1 mmol, 1,5 eq), K₂CO₃ (6,1 g, 44,1 mmol, 3,0 eq) và Pd(dppf)Cl₂ (1,1 g, 1,47 mmol, 0,01 eq) trong dioxan (50 mL) và H₂O (5 mL) được khuấy ở 110°C dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (50 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (5,5 g). Hiệu suất 83% (ESI 452,0 (M+H)⁺)

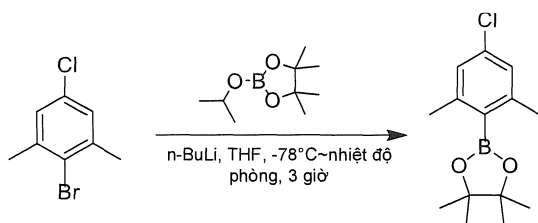
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4M, 6 mL, 24,0 mmol, 1,97 eq) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (5,5 g, 12,2 mmol, 1,00 eq) trong DCM (6 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 120 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (4,0 g). Hiệu suất 95% (ESI 348,1 (M+H)⁺).

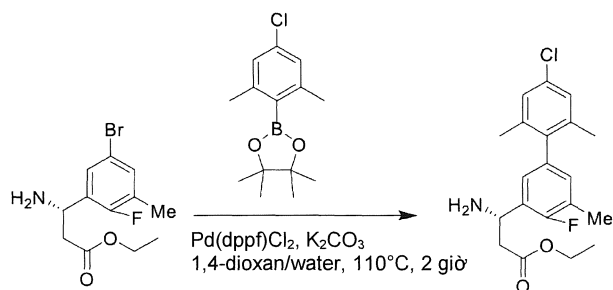
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 2-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



Bổ sung *n*-BuLi (2 N, 11,0 mL, 22,0 mmol, 1,2 *eq*) ở -78 °C vào dung dịch của 2-brom-5-clo-1,3-dimetylbenzen (4,0 g, 18,2 mmol, 1,0 *eq*) trong THF khan (40 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 40 phút và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (5,1 g, 27,5 mmol, 1,5 *eq*) trong THF khan (40 mL) được bổ sung và được khuấy ở -78 °C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch (nước) NH₄Cl bão hòa (100 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại thu được được tinh chế bằng silica gel (ete dầu hòa: EtOAc 2:1) để cho ra 2-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (4,4 g). Hiệu suất 90%.

Bước 2: etyl (S)-3-amino-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

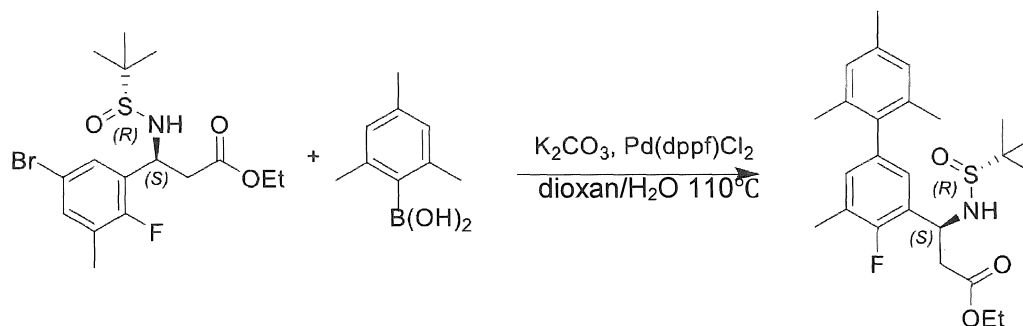


Hỗn hợp của etyl (S)-3-amino-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)propanoat (500 mg, 1,7 mmol, 1,0 *eq*), 2-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (544 mg, 2,04 mmol, 1,2 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,085 mmol, 0,05 *eq*) và K₂CO₃ (704 mg, 5,1 mmol, 3,0 *eq*) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với

EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 1:2) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (250 mg). Hiệu suất 41% (ESI 364,2 [M+H]⁺).

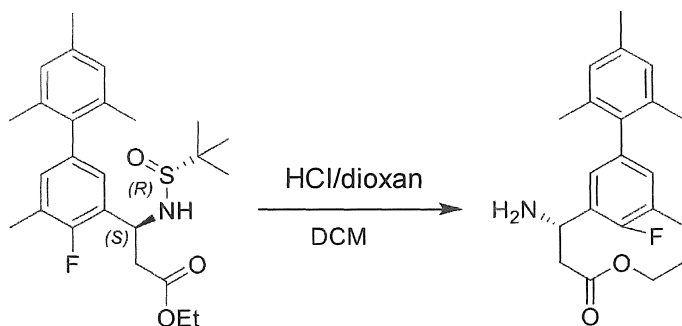
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (3,8 g, 9,3 mmol, 1,0 *eq*), mesitylboronic axit (3,05 g, 18,6 mmol, 2,0 *eq*), K₂CO₃ (3,85 g, 27,9 mmol, 3,0 *eq*) và Pd(dppf)Cl₂ (340 mg, 0,465 mmol, 0,05 *eq*) trong Dioxan (30 mL) và H₂O (5 mL) được khuấy ở 110°C dưới khí quyển nitơ trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (80 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (150 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (3,1 g). Hiệu suất 75% (ESI 448,2 [M+H]⁺).

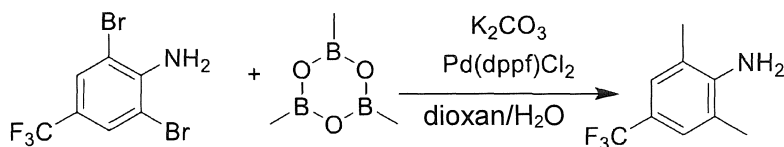
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 6,8 mL, 3,9 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (3,1 g, 6,94 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (7 mL) và khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (*S*)-ethyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g). Hiệu suất 67% (ESI 344,2 [M+H]⁺).

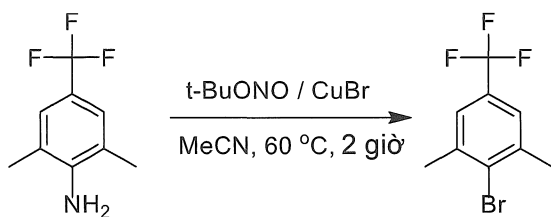
Ví dụ: Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua

Bước 1: 2,6-dimetyl-4-(triflometyl)anilin



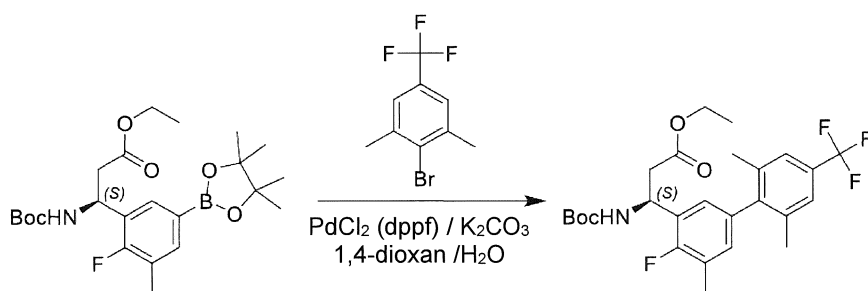
Hỗn hợp của 2,6-dibrom-4-(triflometyl)anilin (638 mg, 2,00 mmol, 1,0 *eq*), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (3,5 M trong THF, 3,43 mL, 12,00 mmol, 6,0 *eq*), K₂CO₃ (1,10 g, 7,96 mmol, 3,98 *eq*) và Pd(dppf)Cl₂ (245 mg, 0,30 mmol, 0,15 *eq*) trong dioxan (6 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở 90 °C trong 8 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được lọc qua đệm Celite, được rửa với ethyl axetat (100 mL) và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 20:1) để tạo ra 2,6-dimetyl-4-(triflometyl)anilin dưới dạng dầu không màu (1,63 g). Hiệu suất 48% (ESI 190,1 (M+H)⁺).

Bước 2: 2-brom-1,3-dimetyl-5-(triflometyl)benzen



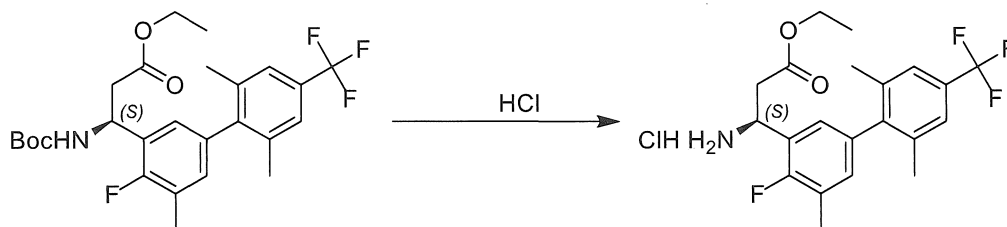
Hỗn hợp của 2,6-dimetyl-4-(triflometyl)anilin (793 mg, 4,19 mmol, 1,0 *eq*), *tert*-butyl nitrit (0,94 mL, 7,84 mmol, 1,9 *eq*) và đồng(I) bromua (794 mg, 5,53 mmol, 1,3 *eq*) trong axetonitril khan (16 mL) được khuấy ở $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc qua đệm Celite và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 6:1) để tạo ra 2-brom-1,3-dimetyl-5-(triflometyl)benzen dưới dạng dầu không màu (975 mg). Hiệu suất 46%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,55 (s, 2H), 2,42 (s, 6H).

Bước 3: etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung 2-brom-1,3-dimetyl-5-(triflometyl)benzen (306 mg, 1,21 mmol, 1,1 *eq*), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (188 mg, 0,23 mmol, 0,2 *eq*), K_2CO_3 (477 mg, 3,45 mmol, 3,0 *eq*) và nước (3,6 mL) vào dung dịch của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (519 mg, 1,15 mmol, 1,0 *eq*) trong dioxan (36 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 18 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 6:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (308 mg). Hiệu suất 54%. (ESI 398,1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$).

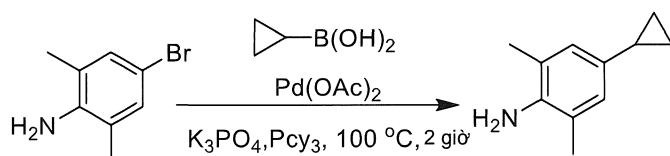
Bước 5: ethyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 4,0 mL, 16,0 mmol, 25,8 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (308 mg, 0,62 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua dưới dạng dầu màu vàng (260 mg). Hiệu suất 97% (ESI 398,1 $[M+H]^+$).

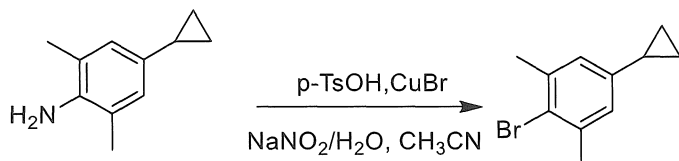
Điều chế ethyl (S)-3-amino-3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 4-xyclopropyl-2,6-dimetylanilin



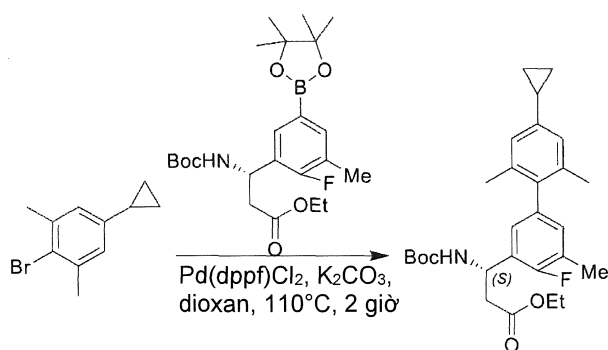
Bổ sung dung dịch của K_3PO_4 (4,2 g, 20,0 mmol, 2,0 *eq*) trong H_2O (3 mL), PCy_3 (280,0 mg, 1,0 mmol, 0,1 *eq*) và $Pd(OAc)_2$ (224,0 mg, 1,0 mmol, 0,1 *eq*) vào hỗn hợp của 4-brom-2,6-dimetylanilin (2,0 g, 10,0 mmol, 1,0 *eq*), axit xyclopropylboronic (1,03 g, 12,0 mmol, 1,2 *eq*) trong toluen (15 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 4 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 2:1) để tạo ra 4-xyclopropyl-2,6-dimetylanilin (0,8 g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 93% (ESI 162,2 $[M+H]^+$).

Bước 2: 2-brom-5-xyclopropyl-1,3-dimetylbenzen

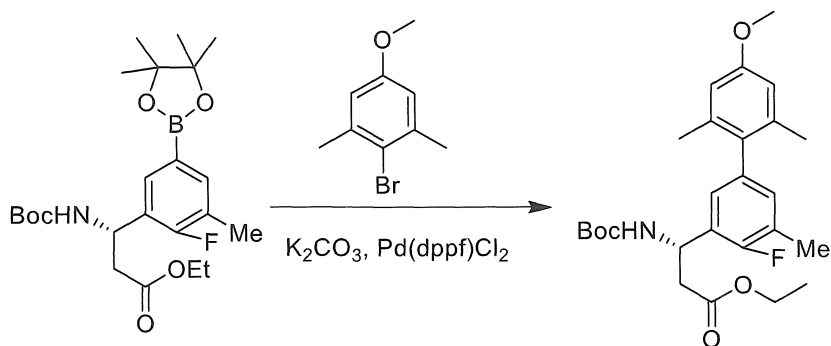


Bổ sung axit p-toluensulphonic (3,4 g, 19,8 mmol, 4,0 *eq*) vào hỗn hợp của 4-xyclopropyl-2,6-dimetylanilin (800,0 mg, 4,9 mmol, 1,0 *eq*) trong ACN (10 mL) và H₂O (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 10 phút dưới khí quyển nitơ. Dung dịch của NaNO₂ (685,0 mg, 9,93 mmol, 2,0 *eq*) trong H₂O (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy 0 °C trong 30 phút. CuBr (4,4 g, 19,8 mmol, 4,0 *eq*) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước (50 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với DCM (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 19:1) để tạo ra 2-brom-5-xyclopropyl-1,3-dimetylbenzen dưới dạng dầu màu vàng (800,0 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 49% (ESI 225,1 (M+H)⁺, 227,1 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

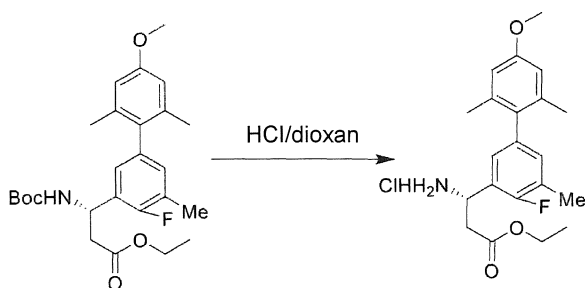


Bổ sung dung dịch của K₂CO₃ (1,0 g, 7,2 mmol, 2,0 *eq*) trong H₂O (1 mL) và Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 0,36 mmol, 0,1 *eq*) vào hỗn hợp của 2-brom-5-xyclopropyl-1,3-dimetylbenzen (800 mg, 3,6 mmol, 1,0 *eq*) và etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,6 g, 3,6 mmol, 1,0 *eq*) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy



Bổ sung 2-brom-5-methoxy-1,3-dimetylbenzen (166 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0,077 mmol, 0,1 eq), K₂CO₃ (213 mg, 1,54 mmol, 2,0 eq) và nước (2 mL) vào dung dịch của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flu-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (350 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (60 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hòa: EtOAc 7:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flu-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (230 mg). Hiệu suất 65% (ESI 360,2 [M+H-100]⁺).

Bước 2: etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flu-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua

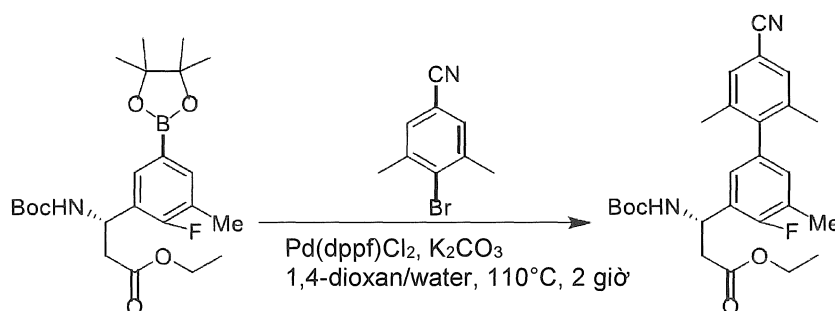


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 9,3 eq) vào dung dịch được khuấy của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flu-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq) trong DCM (7 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flu-

4'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua dưới dạng dầu màu vàng (160 mg). Hiệu suất 93% (ESI 360,2 [M+H]⁺).

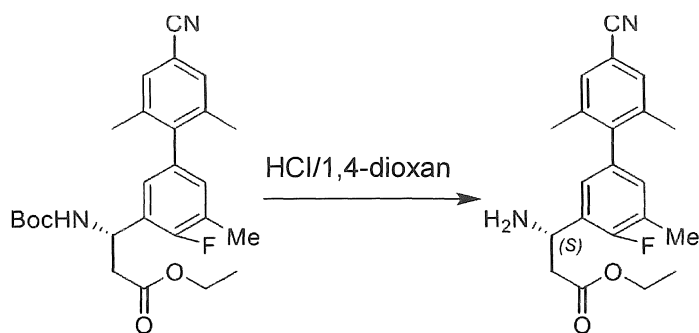
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (450 mg, 1 mmol, 1,0 *eq*), 4-brom-3,5-dimetylbenzonitril (316 mg, 1,5 mmol, 1,5 *eq*), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol, 0,05 *eq*) và K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3,0 *eq*) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 1:1) để tạo ra etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (320 mg). Hiệu suất 70% (ESI 455,2 [M+H]⁺).

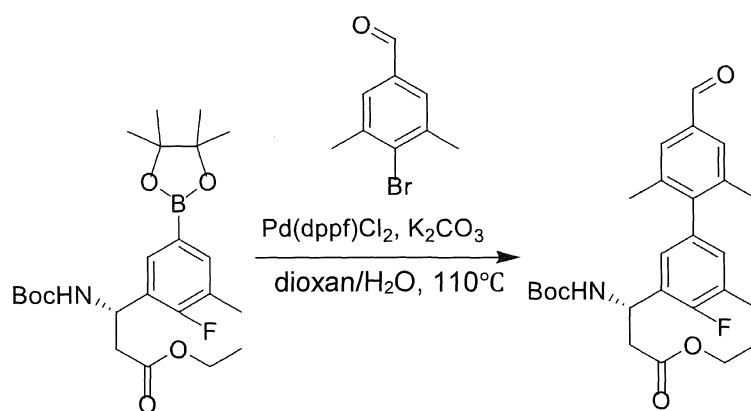
Bước 2: etyl (S)-3-amino-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 5,7 *eq*) vào dung dịch được khuấy của etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (320 mg, 0,7 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (S)-3-amino-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (250 mg). Hiệu suất 100% (ESI 355,1 $[M+H]^+$).

Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4'-((dimethylamino)metyl)-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

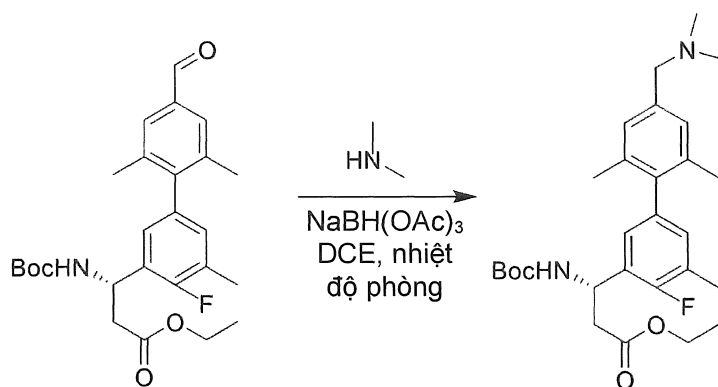
Bước 1: etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-4'-formyl-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (465 mg, 1,03 mmol, 1,1 *eq*), 4-brom-3,5-dimetylbenzaldehyt (200 mg, 0,93 mmol, 1,0 *eq*), K_2CO_3 (259 mg, 1,87 mmol, 2,0 *eq*) và phức 1,1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocene-paladi(II)diclorua diclometan (68 mg, 0,09 mmol, 0,1 *eq*) trong dioxan (10 mL) và H_2O (1 mL) được khuấy ở 80 °C trong 3 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được

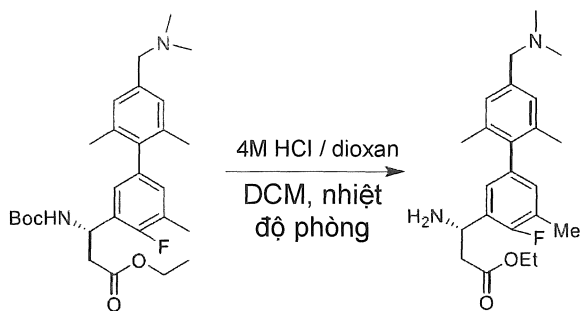
hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (50 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:3) để tạo ra etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-4'-formyl-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (300 mg). Hiệu suất 64% (ESI 358,1 [M+H-100]⁺)

Bước 2: etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-((dimethylamino)metyl)-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-4'-formyl-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,3 g, 2,8 mmol, 1,0 *eq*) và dimethylamin hydroclorua (233 mg, 2,9 mmol, 1,05 *eq*) trong DCE (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxylborohydrua (1,2 g, 5,6 mmol, 2,0 *eq*) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 9:1) để tạo ra etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-((dimethylamino)metyl)-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (800 mg). Hiệu suất 58,7% (ESI 487,2 (M+H)⁺).

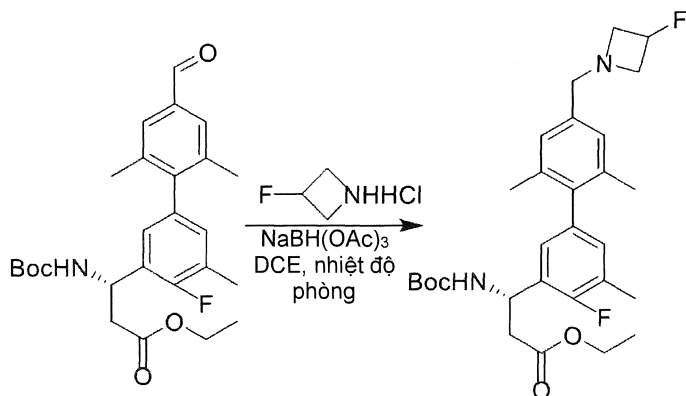
Bước 3: etyl (S)-3-amino-3-(4'-((dimethylamino)metyl)-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3mL, 12,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-((dimethylamino)metyl)-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (800 mg, 1,64 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) to provide etyl (*S*)-3-amino-3-(4'-((dimethylamino)metyl)-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (600 mg). Hiệu suất 94% (ESI 387,2 (M+H)⁺).

Điều chế etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

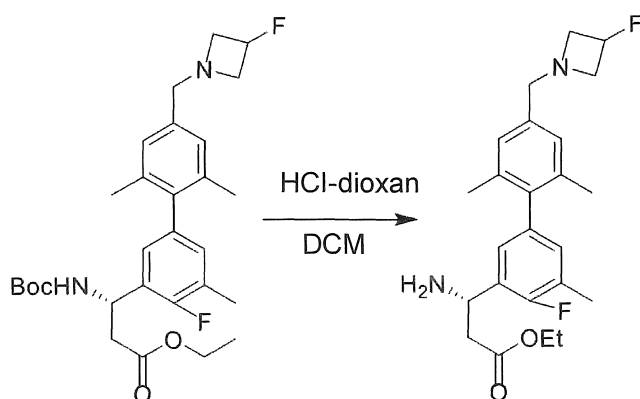
Bước 1: etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-4'-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-4'-formyl-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,3 g, 2,8 mmol, 1,0 *eq*) và 3-floazetidin hydroclorua (233 mg, 2,9 mmol, 1,05 *eq*) trong DCM (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxiborohydrua (1,2 g, 5,6 mmol, 2,0 *eq*) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không

và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 9:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-4'-((3-floxyclobutyl)metyl)-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (800 mg). Hiệu suất 54,7% (ESI 517,2 [M+H]⁺).

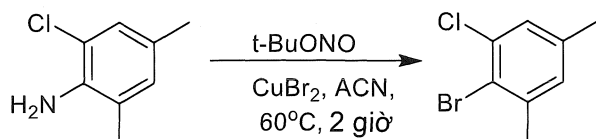
Bước 2: etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4M, 10,0 mL, 40,0 mmol, 26,7 eq) vào dung dịch của etyl (*S*)-3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flo-4'-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (800 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) trong DCM (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 120 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg). Hiệu suất 78% (ESI 417,1 [M+H]⁺).

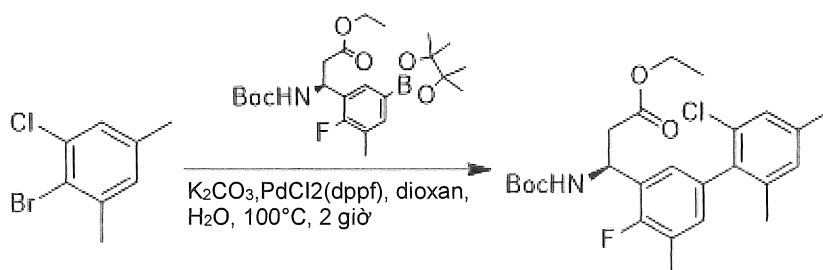
Điều chế etyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 2-brom-1-clo-3,5-dimetylbenzen



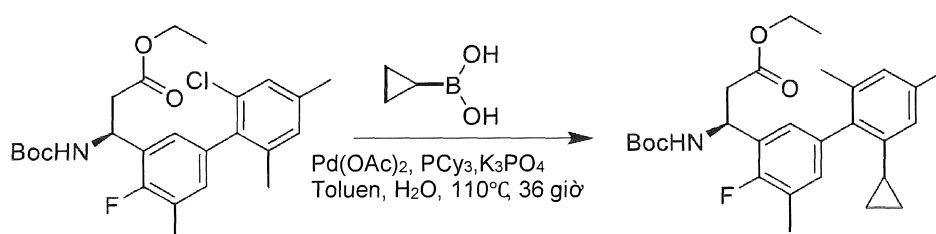
Bổ sung *t*-BuONO (5,96 g, 58,9 mmol, 3,00 *eq*) vào hỗn hợp của 2-clo-4,6-dimetylanilin (3,0 g, 19,3 mmol, 1,00 *eq*) và CuBr₂ (21,5 g, 96,5 mmol, 5,00 *eq*) trong ACN (50 mL) và khuấy ở 60 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được lọc qua đệm Celite và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet 100%) để cho ra hợp chất 2-brom-1-clo-3,5-dimetylbenzen dưới dạng dầu không màu (2,8 g). Hiệu suất: 67% (ESI 220 [M+H]⁺).

Bước 2: ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



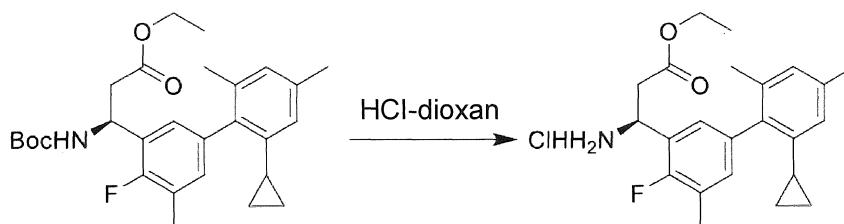
Bổ sung dung dịch của K₂CO₃ (552 mg, 4,0 mmol, 2,00 *eq*) trong H₂O (5 mL) và Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,2 mmol, 0,10 *eq*) vào hỗn hợp của 2-brom-1-clo-3,5-dimetylbenzen (483 mg, 2,2 mmol, 1,10 *eq*), ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (902 mg, 2,0 mmol, 1,00 *eq*) trong dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (70 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (880 mg). Hiệu suất 95% (ESI 364 [M-100+H]⁺).

Bước 3: ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K_3PO_4 (807 mg, 3,8 mmol, 2,00 *eq*) trong H_2O (2 mL), $Pd(OAc)_2$ (43 mg, 0,19 mmol, 0,10 *eq*) và PCy_3 (107 mg, 0,38 mmol, 0,20 *eq*) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-clo-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (880 mg, 1,9 mmol, 1,00 *eq*), axit xyclopropylboronic (327 mg, 3,8 mmol, 2,00 *eq*) trong toluen (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 110 °C trong 36 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (70 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet EtOAc 2:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu xám (625 mg). Hiệu suất 70% (ESI 370 $[M-100+H]^+$).

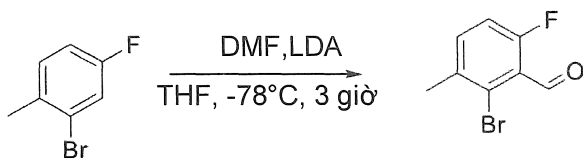
Bước 4: ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua



Bổ sung HCl-dioxan (4M4,0 mL, 16,0 mmol, 30,2 *eq*) vào dung dịch của ethyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (250 mg, 0,53 mmol, 1,00 *eq*) trong 1,4-dioxan (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (215 mg), được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 100% (ESI 370 $[M+H]^+$).

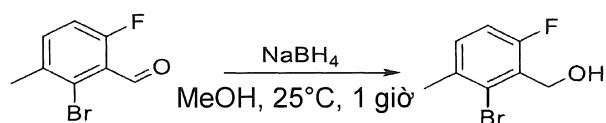
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(3',4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 2-brom-6-flo-3-metylbenzaldehyt



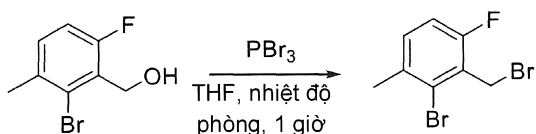
Bổ sung lithi diisopropylamid (2,0 M, 14,6 mL, 29,2 mmol, 1,10 *eq*) ở -78°C vào hỗn hợp của 2-brom-4-fluor-1-metylbenzen (5,0 g, 26,5 mmol, 1,00 *eq*) trong THF khan (50 mL) dưới khí quyển nitơ và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. DMF (3,87 g, 53 mmol, 2,00 *eq*) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C và được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ, sau đó được làm ấm chậm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt với nước (20 mL), được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL x 3), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô 2-brom-6-fluor-3-metylbenzaldehyt dưới dạng chất lỏng màu nâu (4,2 g). Hiệu suất 73%. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10,02 (s, 1H), 7,45-7,17 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Bước 2: (2-brom-6-fluor-3-metylphenyl)metanol



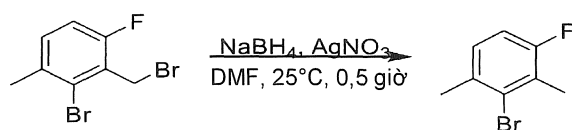
Bổ sung NaBH_4 (1,5 g, 41,4 mmol, 3,00 *eq*) ở 0°C vào hỗn hợp của 2-brom-6-fluor-3-metylbenzaldehyt (3,0 g, 13,8 mmol, 1,00 *eq*) trong MeOH (30 mL) dưới khí quyển nitơ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với nước (50 mL), được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (80 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra (2-brom-6-fluor-3-metylphenyl)metanol dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7 g). Hiệu suất 90%

Bước 3: (2-brom-3-(brommetyl)-4-fluor-1-metylbenzen



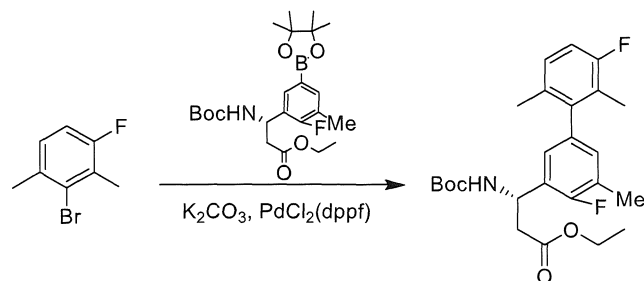
Bổ sung PBr_3 (3 mL, 29,2 mmol, 2,00 *eq*) ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của (2-brom-6-flo-3-metylphenyl)metanol (3,2 g, 14,6 mmol, 1,00 *eq*) trong THF (50 mL) dưới khí quyển nitơ và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 99:1) để tạo ra 2-brom-3-(brommetyl)-4-flo-1-metylbenzen dưới dạng chất rắn màu trắng (3,58 g). Hiệu suất 90% ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 4,72 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Bước 4: 2-brom-4-flo-1,3-dimetylbenzen



Bổ sung NaBH_4 (0,536 g, 14,18 mmol, 2,00 *eq*) và AgNO_3 (2,4 g, 14,18 mmol, 2,00 *eq*) ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 2-brom-3-(brommetyl)-4-flo-1-metylbenzen (2,0 g, 7,09 mmol, 1,00 *eq*) trong DMF (20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với nước (50 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM 100%) để tạo ra 2-brom-4-flo-1,3-dimetylbenzen dưới dạng dầu không màu (1,00 g). Hiệu suất 69% ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,90 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

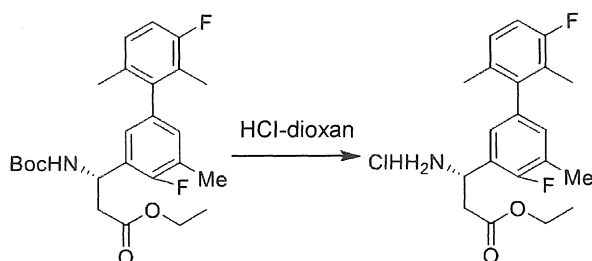
Bước 5: etyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (1,08 g, 7,86 mmol, 2,00 *eq*) trong H_2O (2 mL) và Pd(dppf)Cl_2 (658 mg, 0,39 mmol, 0,10 *eq*) vào hỗn hợp của 2-brom-4-flo-1,3-

dimetylbenzen (800 mg, 3,93 mmol, 1,00 *eq*), etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-flu-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,77 g, 3,93 mmol, 1,00 *eq*) trong dioxan (12 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (70 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (1,2 g). Hiệu suất 68% (ESI 348,1 [M-100+H]⁺).

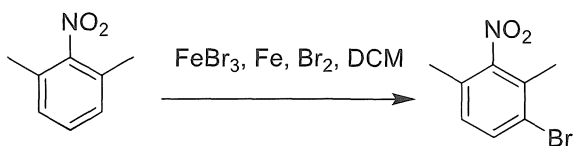
Bước 6: etyl (*S*)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua



Bổ sung HCl-dioxan (4M 4,0 mL, 16,0 mmol, 5,97 *eq*) vào hỗn hợp của product etyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,2 g, 2,68 mmol, 1,00 *eq*) trong 1,4-dioxan (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (*S*)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (1,0 g thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 348,2 [M+H]⁺).

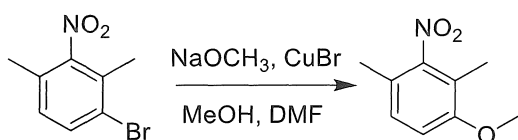
Điều chế (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flu-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiiphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: 1-brom-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen



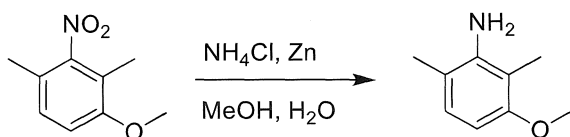
Bổ sung FeBr_3 (390 mg, 211,32 mmol, 0,02 *eq*) và Fe (1,12 g, 20 mmol, 0,3 *eq*) vào hỗn hợp của 1,3-dimetyl-2-nitrobenzen (10 g, 66 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (100 mL). Br_2 (11,6 g, 72,6 mmol, 1,1 *eq*) được bổ sung nhỏ giọt và được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet) để tạo ra 1-brom-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen dưới dạng chất rắn màu trắng (10 g). Hiệu suất 66%.

Bước 2: 1-methoxy-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen



Bổ sung NaOCH_3 (5,67 g, 105 mmol, 3 *eq*) và CuBr (1 g, 7 mmol, 0,2 *eq*) ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 1-brom-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen (8 g, 35 mmol, 1,0 *eq*) trong MeOH (80 mL) và DMF (80 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được pha loãng với nước (100 mL), được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (100% ete pet) để tạo ra 1-methoxy-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen dưới dạng dầu không màu (5,8 g). Hiệu suất 91% (ESI 182,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

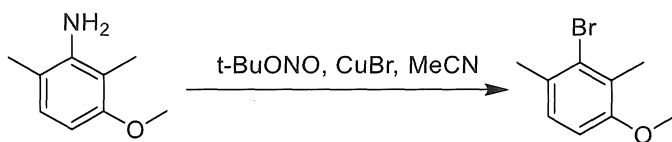
Bước 3: 3-methoxy-2,6-dimetylanilin



Bổ sung NH_4Cl (5,18 g, 96 mmol, 3,0 *eq*) và Zn (20,8 g, 320 mmol, 10 *eq*) vào hỗn hợp của 1-methoxy-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen (5,8 g, 32 mmol, 1,0 *eq*) trong MeOH (60 mL) và H_2O (6 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. LCMS

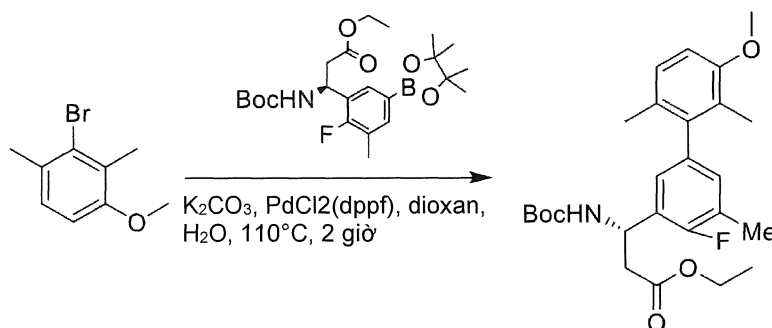
đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra 3-methoxy-2,6-dimetylanilin dưới dạng dầu màu vàng (2,8 g). Hiệu suất 58% (ESI 152,2[M+H]⁺).

Bước 4: 2-brom-4-methoxy-1,3-dimetylbenzen



Bổ sung t-BuONO (2,06 g, 20 mmol, 1,5 eq) ở 0°C vào hỗn hợp của 3-methoxy-2,6-dimetylanilin (2 g, 13,24 mmol, 1,0 eq) trong MeCN (30 mL), sau đó CuBr (2,27 g, 15,89 mmol, 1,2 eq) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet) để tạo ra 2-brom-4-methoxy-1,3-dimetylbenzen dưới dạng dầu không màu (800 mg). Hiệu suất 28%.

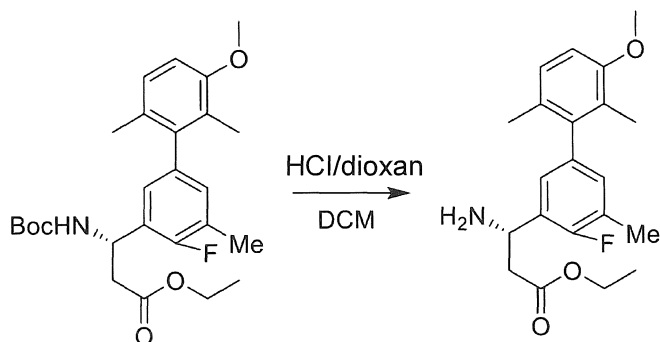
Bước 5: (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của 2-brom-4-methoxy-1,3-dimetylbenzen (700 mg, 3,27 mmol, 1,00 eq), (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,47 g, 3,27 mmol, 1,0 eq), K₂CO₃ (1,35 g, 9,81 mmol, 3 eq) và Pd(dppf)Cl₂ (239 mg, 0,327 mmol, 0,1 eq) trong dioxan (10 mL) và H₂O (1 mL) được khuấy ở 110°C trong 4 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (30 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được

cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 5:1) để tạo ra (S)-ethyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (1 g) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 67% (ESI 360,1 [M-Boc+1]⁺).

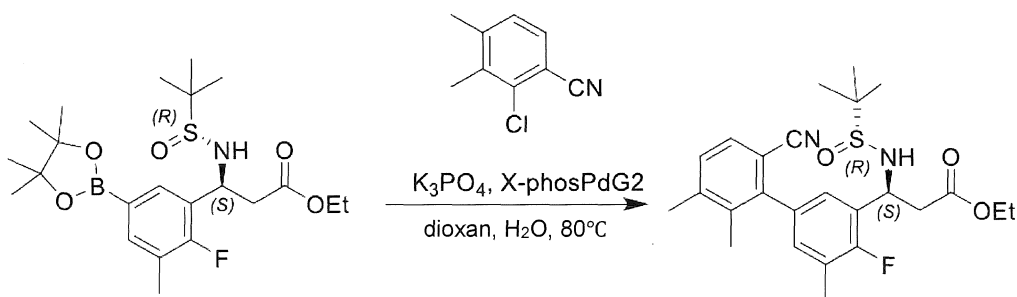
Bước 6: (S)-ethyl 3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2,18 mL, 8,72 mmol, 4 eq) vào dung dịch được khuấy của (S)-ethyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (1 g, 2,18 mmol, 1,00 eq) trong DCM (8 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/80g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (S)-ethyl 3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (600 mg) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 77% (ESI 360,1 [M+H]⁺).

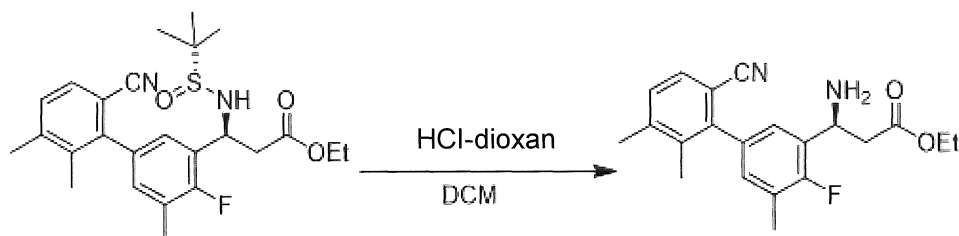
Điều chế ethyl (S)-3-amino-3-(6'-xyano-4-flo-2',3',5-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(6'-xyano-4-flo-2',3',5-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(2-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,7 g, 3,6 mmol, 2,0 *eq*), 2-cyano-3,4-dimethylbenzonitril (300 mg, 1,8 mmol, 1,0 *eq*), K₃PO₄ (1,2 g, 5,4 mmol, 3,0 *eq*) và XPhosPdG2 (140 mg, 0,18 mmol, 0,1 *eq*) trong dioxan (30 mL) và H₂O (3 mL) được khuấy ở 80 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (500 mg) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất 60% (ESI 459,3 [M+H]⁺).

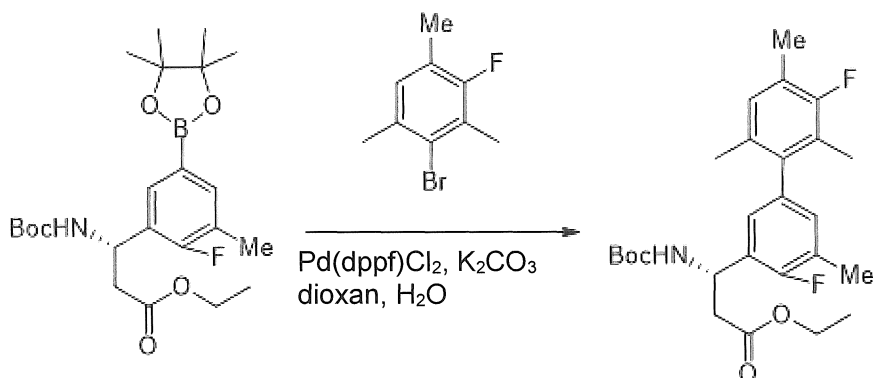
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 10 mL, 40,0 mmol, 36,4 *eq*) vào dung dịch được khuấy của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (500 mg, 1,1 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 51,8% (ESI 355,2 [M+H]⁺).

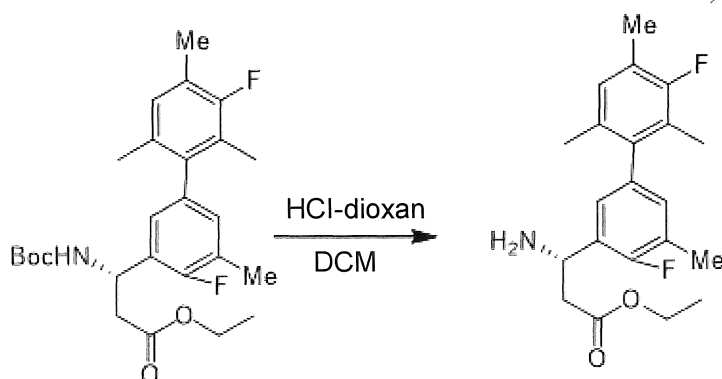
Điều chế (S)-ethyl 3-amino-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (314,6 mg, 2,28 mmol, 2 eq) trong H_2O (2 mL) và $Pd(dppf)Cl_2$ (80 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq) vào hỗn hợp của (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-fluoro-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500 mg, 1,14 mmol, 1 eq) và 2-brom-4-flo-1,3,5-trimetylbenzen (309 mg, 1,43 mmol, 1,2 eq) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để cho ra metyl (S)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (500 mg). Hiệu suất 97,8% ($ESI\ 461,5\ [M+H]^+$).

Bước 2: (S)-etyl 3-amino-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat

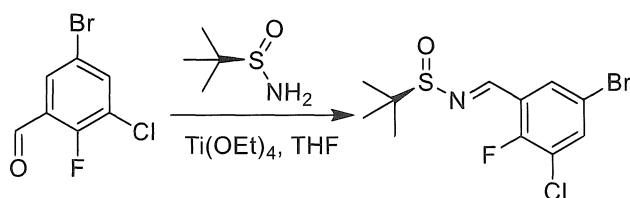


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3 mL, 12 mmol, 10 eq) vào hỗn hợp của metyl (S)-metyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (500 mg, 1,12 mmol, 1 eq) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô (S)-ethyl 3-amino-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 77% (ESI 361,4s [M+H]⁺).

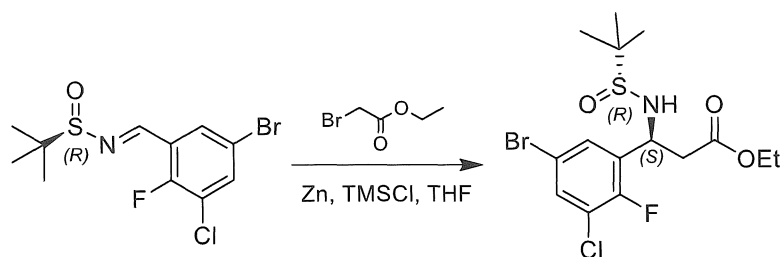
Điều chế ethyl (S)-3-(5-brom-3-clo-2-flophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat

Bước 1: (R, E)-N-(5-brom-3-clo-2-flobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid



Bổ sung Ti(OEt)₄ (14,4 g, 63,3 mmol, 1,50 eq) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 5-brom-3-clo-2-flobenzaldehyt (10,0 g, 42,2 mmol, 1,00 eq) và (R)-2-metylpropan-2-sulfinamid (5,6 g, 46,4 mmol, 1,1 eq) trong THF khan (100 mL) dưới khí quyển nitơ và nhiệt độ được duy trì dưới 30 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 35 °C và được khuấy trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (100 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Phần lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra (R, E)-N-(5-brom-3-clo-2-flobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid dưới dạng dầu màu vàng (14,0 g). Hiệu suất 98% (ESI 341,9 (M+H)⁺).

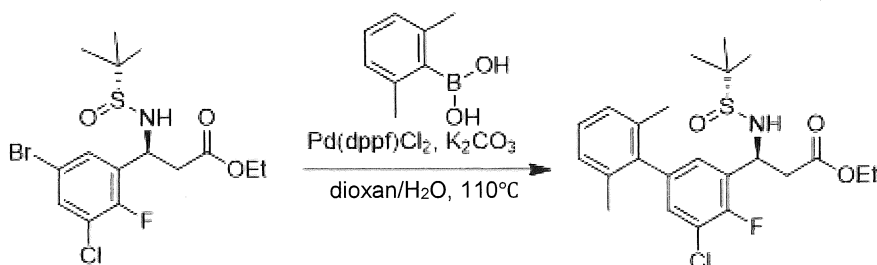
Bước 2: ethyl (S)-3-(5-brom-3-clo-2-flophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat



Bổ sung clotrimetylsilan (888 mg, 8,22 mmol, 0,2 *eq*) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của Zn (13,0 g, 205,5 mmol, 5,00 *eq*) trong THF khan (200 mL) dưới khí quyển nitơ và khuấy ở 50 °C dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 20-30°C. Ethyl 2-bromaxetat (17,1 g, 102,7 mmol, 2,50 *eq*) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển nitơ và được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch của (*R*, *E*)-*N*-(5-brom-3-clo-2-flobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid (14,0 g, 41,1 mmol, 1,00 *eq*) trong THF khan (20 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong hỗn hợp ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển nitơ và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (100 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc. Phần lọc được chiết với EtOAc (100 mL). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((5-brom-3-clo-2-flophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (12,0 g). Hiệu suất 73% (ESI 429,9 (M+H)⁺).

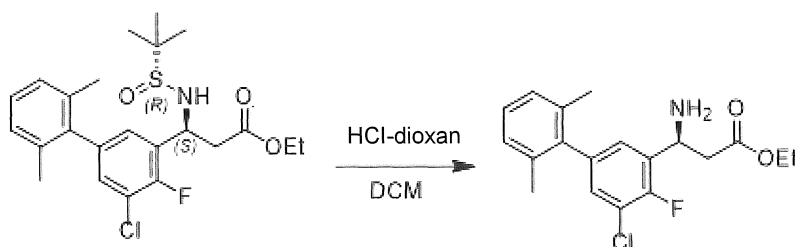
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-(5-brom-3-clo-2-flophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (4,0 g, 9,6 mmol, 1,00 *eq*), K₂CO₃ (8,0 g, 57,6 mmol, 2,0 *eq*) Pd(dppf)Cl₂ (1,4 g, 1,9 mmol, 0,1 *eq*) và axit (2,6-dimetylphenyl)boronic (2,8 g, 19,2 mmol, 2,00 *eq*) trong dioxan (40 mL) và H₂O (4 mL) được khuấy ở 80 °C trong 16 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được rót vào trong 50 mL nước và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (3,0 g). Hiệu suất 71% (ESI 454,1 (M+H)⁺)

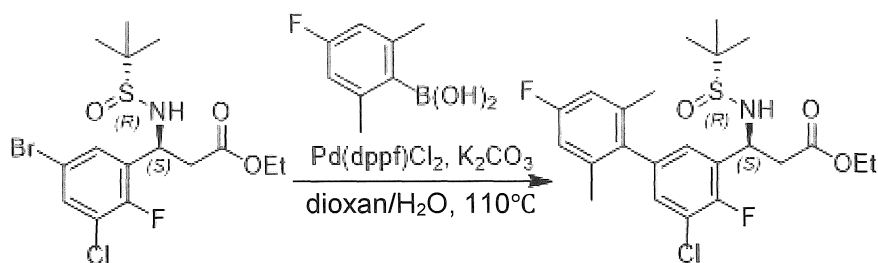
Bước 2: etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 20 mL, 80 mmol, 1,8 *eq*) vào hỗn hợp của etyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (3,0 g, 43,66 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) to provide etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8 g). Hiệu suất 78% (ESI 350,0 [M+H]⁺).

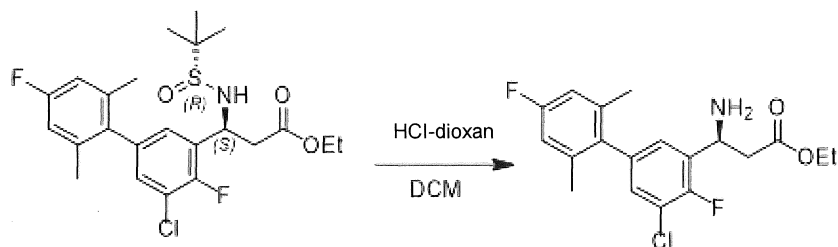
Điều chế etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (1,3 g, 9,32 mmol, 2,0 eq) trong H_2O (2 mL) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (341 mg, 0,47 mmol, 0,1 eq) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (2,0 g, 4,66 mmol, 1,0 eq) và axit (4-flo-2,6-dimetylphenyl)boronic (940 mg, 5,59 mmol, 1,2 eq) trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được rót vào trong nước (50 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (1,2 g). Hiệu suất 54% ($\text{ESI } 472,1 [\text{M}+\text{H}]^+$).

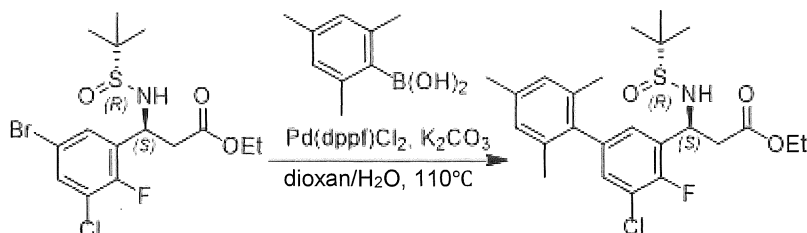
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3 mL, 12 mmol, 4,7 eq) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,2 g, 2,54 mmol, 1,0 eq) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/80g (A: nước TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) to provide ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (900 mg). Hiệu suất 96% ($\text{ESI } 368,1 [\text{M}+\text{H}]^+$).

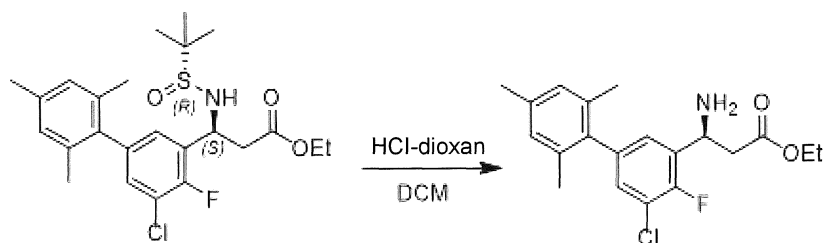
Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-3-clo-2-flophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (2,0 g, 4,66 mmol, 1,0 *eq*), axit mesitylboronic (1,5 g, 9,33 mmol, 2,0 *eq*), K₂CO₃ (1,29 g, 9,32 mmol, 2,0 *eq*) và Pd(dppf)Cl₂ (341 mg, 0,466 mmol, 0,1 *eq*) trong dioxan (20 mL) và H₂O (2 mL) được khuấy ở 110 °C dưới khí quyển nitơ qua đêm. Sau khi hoàn thành và làm mát xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (50 mL), được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL) và được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,9 g). Hiệu suất 87% (ESI 468 (M+H)⁺).

Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

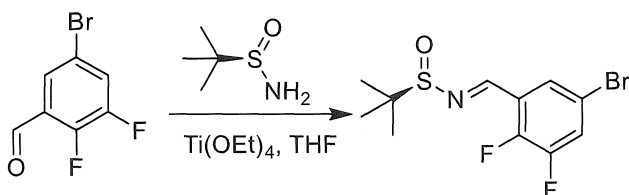


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 3 mL, 12 mmol, 3,0 *eq*) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,9 g, 4,06 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô

đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g). Hiệu suất 88% ($\text{ESI } 364,1 \text{ (M+H)}^+$).

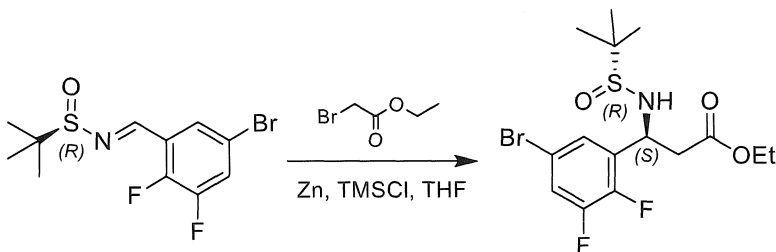
Điều chế ethyl (*S*)-3-(5-brom-2,3-diflophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat

Bước 1: (*R, E*)-*N*-(5-brom-2,3-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid



Bổ sung $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (9,3 g, 40,72 mmol, 2,0 *eq*) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 5-brom-2,3-diflobenzaldehyt (4,5 g, 20,36 mmol, 1,0 *eq*) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamid (2,7 g, 22,40 mmol, 1,1 *eq*) trong THF khan (50 mL) dưới khí quyển nitơ trong khi duy trì nhiệt độ ở dưới 30 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 35 °C và được khuấy trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (50 mL) và EtOAc (50 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Phần lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước (70 mL) và nước muối (70 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra (*R, E*)-*N*-(5-brom-2,3-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid dưới dạng dầu màu vàng (6,0 g). Hiệu suất 91% ($\text{ESI } 325,9 \text{ (M+H)}^+$).

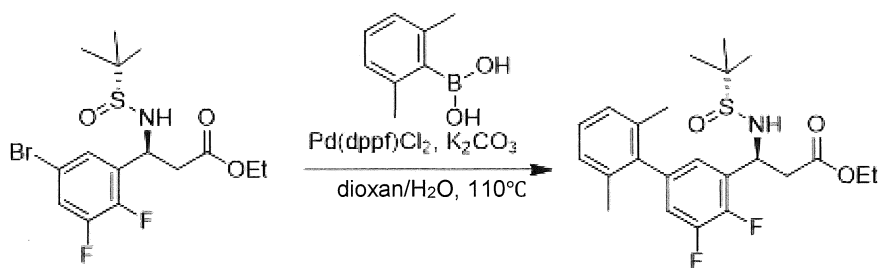
Bước 2: ethyl (*S*)-3-(5-brom-2,3-diflophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat



Bổ sung clotrimetylsilan (267 mg, 2,46 mmol, 0,2 *eq*) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của Zn (3,2 g, 49,2 mmol, 4,00 *eq*) trong THF khan (20 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ và được làm mát xuống 20-30°C. Ethyl 2-bromaxetat (5,1 g, 30,75 mmol, 2,50 *eq*) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển nitơ và sau đó được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch của (*R,E*)-*N*-(5-brom-2,3-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid (4,0 g, 12,3 mmol, 1,00 *eq*) trong THF khan (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong hỗn hợp ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển nitơ và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (150 mL) và EtOAc (150 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Phần lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(5-brom-2,3-diflophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat dưới dạng dầu không màu (2,7 g). Hiệu suất 53% (ESI 412,0 (M+H)⁺).

Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

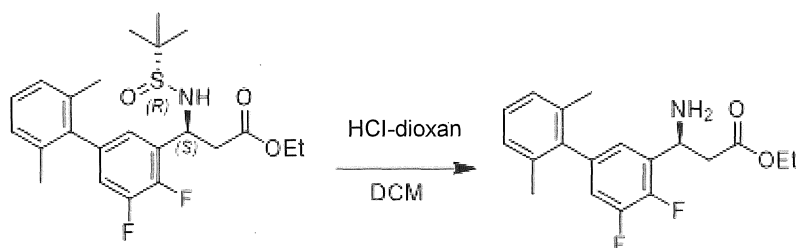
Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2,3-diflophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (1,0 g, 2,4 mmol, 1,00 *eq*), K₂CO₃ (664 mg, 4,8 mmol, 2,0 *eq*) Pd(dppf)Cl₂ (175 mg, 0,24 mmol, 0,1 *eq*) và axit (2,6-dimetylphenyl)boronic (720 mg, 4,8 mmol, 2,00 *eq*) trong dioxan (12 mL) và H₂O (1,2 mL) được khuấy ở 110 °C dưới khí quyển nitơ trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 50 mL nước và được chiết với EtOAc (50

mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để cho ra sản phẩm mong muốn là ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (900 mg). Hiệu suất 85% (ESI 438,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

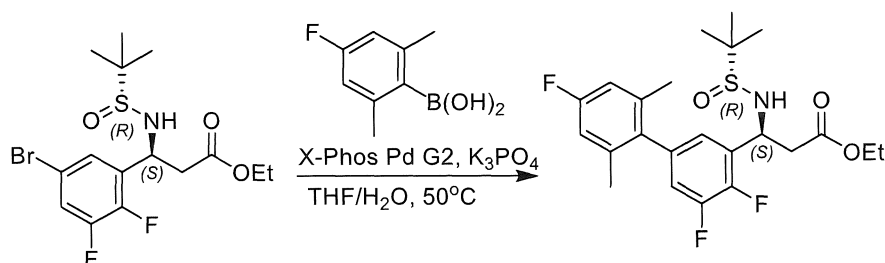
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2 mL, 8,0 mmol, 3,88 *eq*) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (900 mg, 2,06 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (800 mg). Hiệu suất 90% (ESI 334,1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺).

Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

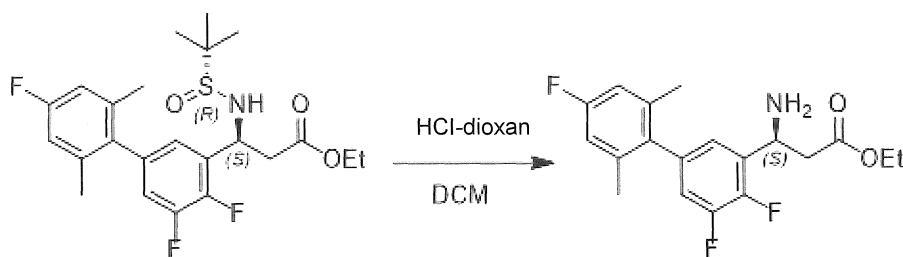
Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2,3-diflophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (1,1 g, 2,68 mmol, 1,00 *eq*), K_3PO_4 (1,7 g, 8,04 mmol, 3,00 *eq*), X-Phos Pd G2 (212 mg, 0,27 mmol, 0,10 *eq*) và axit (4-flo-2,6-

dimethylphenyl)boronic (900 mg, 5,36 mmol, 2,00 *eq*) trong THF (10 mL) và H₂O (2 mL) được khuấy ở 50 °C dưới khí quyển nitơ trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 50 mL nước và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4',5-trifluo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu nâu (1 g). Hiệu suất 82% (ESI 456,1 (M+H)⁺)

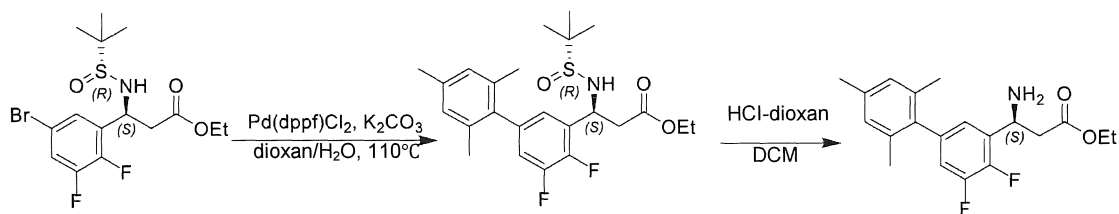
Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



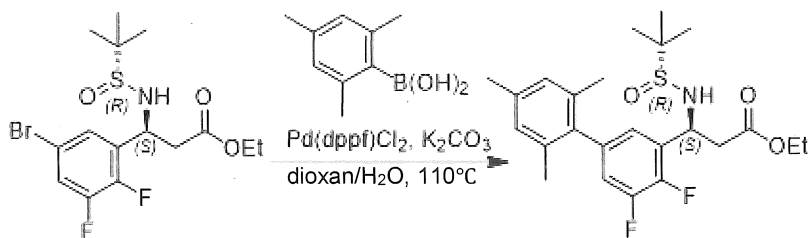
Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2 mL, 4,0 mmol, 1,8 *eq*) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,0 g, 2,2 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/80g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (750 mg). Hiệu suất 97% (ESI 352,1 [M+H]⁺).

Điều chế ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Sơ đồ:

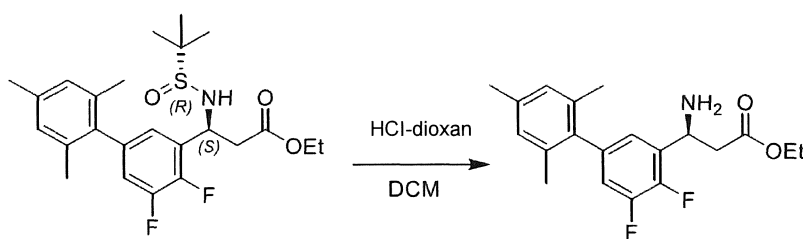


Bước 1: ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(5-brom-2,3-diflophenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat (1,5 g, 3,65 mmol, 1,0 *eq*), axit mesitylboronic (1,2 g, 7,30 mmol, 2,0 *eq*), K_2CO_3 (1,5 g, 10,95 mmol, 3,0 *eq*) và $Pd(dppf)Cl_2$ (267 mg, 0,365 mmol, 0,1 *eq*) trong dioxan (10 mL) và H_2O (1 mL) được khuấy ở 110 °C dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được rót vào trong nước (30 mL), được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,4 g). Hiệu suất 85% ($ESI\ 452,2\ (M+H)^+$).

Bước 2: ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

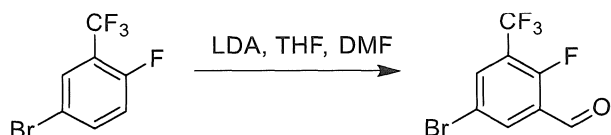


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2 mL, 8,0 mmol, 2,58 *eq*) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,4 g, 3,1 mmol, 1,0 *eq*) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-

diflo-2',4',6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,0 g). Hiệu suất 93% (ESI 348,1 (M+H)⁺).

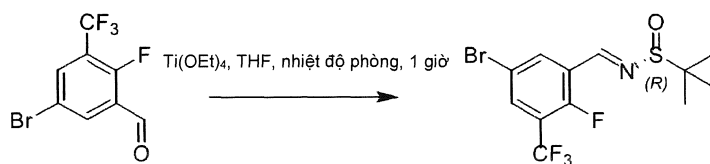
Điều chế etyl (S)-3-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat

Bước 1: 5-brom-2-flo-3-(triflometyl)benzaldehyt



Bổ sung Liti diisopropylamid (2,0 M, 30,9 mL, 61,73 mmol, 1,50 eq) nhỏ giọt vào dung dịch của 4-brom-1-flo-2-(triflometyl)benzen (10,0 g, 41,15 mmol, 1,00 eq) trong THF khan (50 mL) dưới khí quyển nitơ ở -78 °C và khuấy ở -78 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. DMF (15 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch nước HCl 1M (30 mL) và được chiết với EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại thu được được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 20:1) để tạo ra 5-brom-2-flo-3-(triflometyl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu trắng (8,0 g). Hiệu suất 72%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 6,1, 2,5 Hz, 1H).

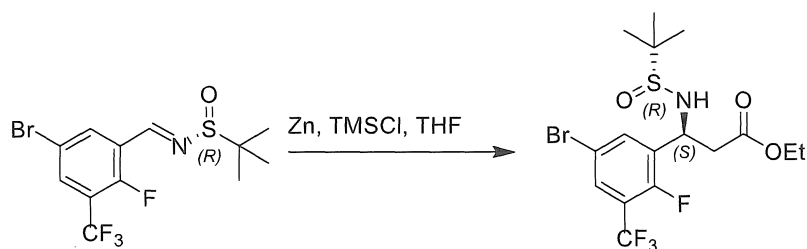
Bước 2: (R, E)-N-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)benzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid



Bổ sung Ti(OEt)₄ (13,0 g, 59,00 mmol, 2,00 eq) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 5-brom-2-flo-3-(triflometyl)benzaldehyt (8,0 g, 29,50 mmol, 1,00 eq) và (R)-2-metylpropan-2-sulfinamid (3,9 g, 32,45 mmol, 1,1 eq) trong THF khan (100 mL) dưới khí quyển nitơ và được duy trì nhiệt độ ở dưới 30 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã

được hoàn thành. Nước (100 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Phần lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 5:1) để tạo ra (*R,E*)-*N*-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)benzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid dưới dạng dầu màu vàng (8,0 g). Hiệu suất 72% (ESI 373,9 (M+H)⁺).

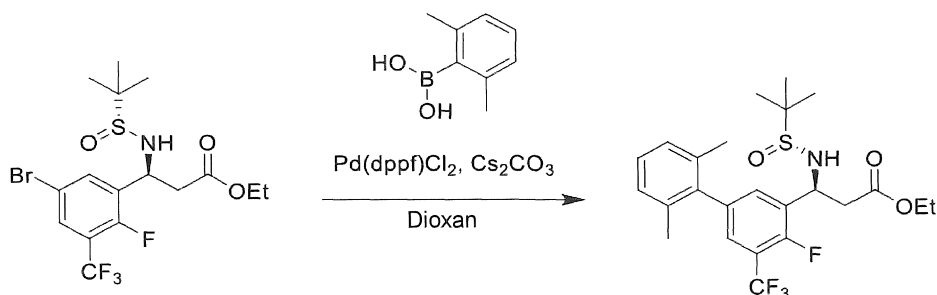
Bước 3: etyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat



Bổ sung clotrimetylsilan (465 mg, 4,28 mmol, 0,2 *eq*) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của Zn (5,6 g, 85,6 mmol, 4,00 *eq*) trong THF khan (100 mL) dưới khí quyển nitơ được. Hỗn hợp được khuấy ở 45 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ và được làm mát xuống 20-30°C. Etyl 2-bromaxetat (8,9 g, 53,5 mmol, 2,50 *eq*) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch của (*R,E*)-*N*-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)benzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid (8,0 g, 21,4 mmol, 1,00 *eq*) trong THF khan (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong hỗn hợp ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (100 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (100 mL). Phần lọc được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)propanoat dưới dạng dầu không màu (6,3 g). Hiệu suất 64% (ESI 462,0 (M+H)⁺).

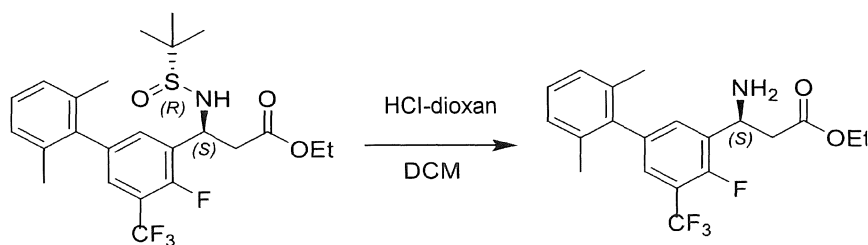
Điều chế ethyl (S)-ethyl 3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của Cs_2CO_3 (4,23 g, 12,98 mmol) trong nước (8 mL) vào dung dịch của ethyl (S)-3-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat (3 g, 6,49 mmol) và axit (2,6-dimetylphenyl)boronic (1,46 g, 9,73 mmol) trong Dioxan (24 mL). Phản ứng được thanh tẩy với N_2 trong 5 phút, sau đó bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,712 g, 0,973 mmol) và thanh tẩy tiếp bằng N_2 trong 1 phút. Phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong 250 mL EtOAc, sau đó được rửa với HCl 1N (250 mL), NaHCO_3 bão hòa (205 mL) và nước muối (250 mL). Phần sót lại được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (2,71 g). Hiệu suất 86% (ESI 488 (M+H)+).

Bước 2: (S)-ethyl 3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat

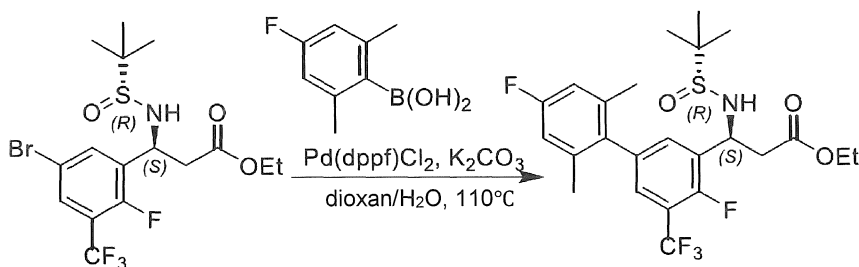


Bổ sung HCl-dioxan (4M, 1,9 mL, 7,6 mmol, 4 eq) vào dung dịch của (S)-ethyl 3-(((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (0,93 g, 1,9 mmol, 1,00 eq) trong DCM (8 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng

HPLC pha đảo trên cột C18 / 120 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (R)-ethyl 3-amino-3-(4-flu-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,6 g). Hiệu suất 82% (ESI 384,1 (M+H)⁺).

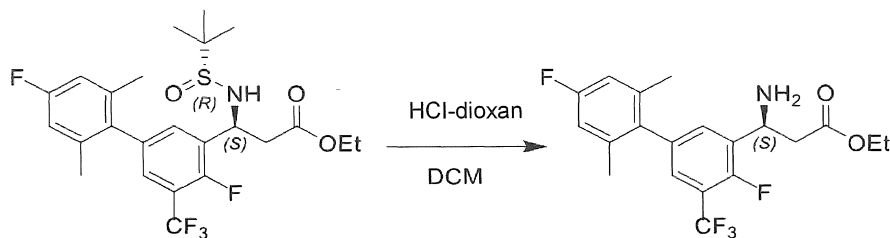
Điều chế ethyl (S)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-(5-brom-2-flu-3-(triflometyl)phenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat (2,0 g, 4,3 mmol, 1,00 eq), K₂CO₃ (1,8 g, 12,9 mmol, 3,00 eq), Pd(dppf)Cl₂ (315 mg, 0,43 mmol, 0,10 eq) và axit (4-flu-2,6-dimetylphenyl)boronic (1,1 g, 6,45 mmol, 1,50 eq) trong dioxan (50 mL) và H₂O (5 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 50 mL nước, được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (1,4 g). Hiệu suất 64% (ESI 506,0 (M+H)⁺)

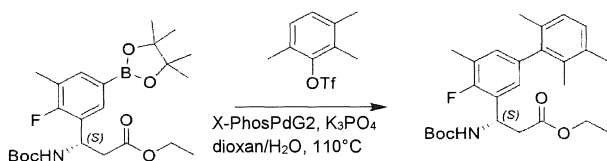
Bước 2: ethyl (S)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 6 mL, 24,0 mmol, 8,66 eq) vào hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,4 g, 2,77 mmol, 1,0 eq) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) to provide ethyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (880 mg). Hiệu suất 79% (ESI 402,1 $[M+H]^+$).

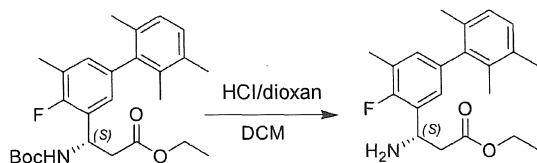
Điều chế (*S*)-ethyl 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: (*S*)-ethyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung X-Phos Pd G2 (550 mg, 0,7 mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-ethyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(2-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (3,0 g, 6,7 mmol), 2,3,6-trimethylphenyl trifluorometansulfonat (2,2 g, 8,0 mmol) và K_3PO_4 (4,3 g, 20,1 mmol) trong dioxan (30 mL) và H_2O (3 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (50 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (60 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (*S*)-ethyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn sẫm màu (1,7 g). Hiệu suất 57 % (ESI 344,1 $[M+H-100]^+$).

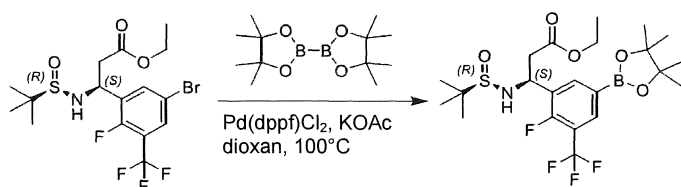
Bước 2: (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4M, 5 mL, 20,0 mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-etyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (1,7 g, 3,8 mmol) trong DCM (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (1,0 g). Hiệu suất 76 % (ESI 344,1 [M+H]⁺).

Điều chế etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

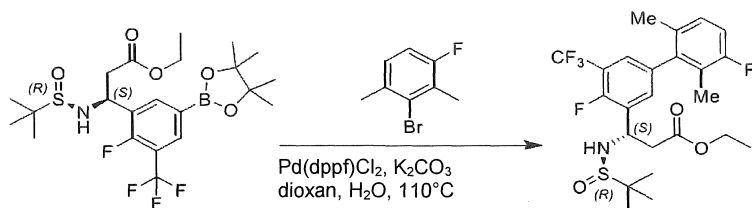
Bước 1: etyl (*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat (2,8 g, 6,1 mmol), KOAc (1,8 g, 18,3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (446 mg, 0,61 mmol) và (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,3 g, 9,15 mmol) trong dioxan (30 mL) được khuấy ở 100 °C trong 2 giờ dưới nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 50 mL nước và được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-

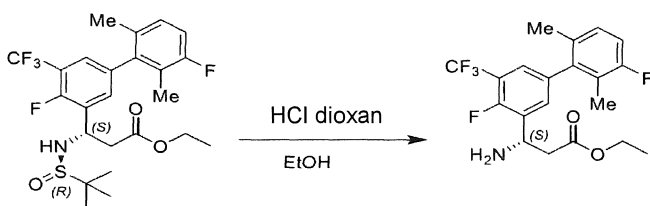
(triflometyl)phenyl)propanoat dưới dạng dầu không màu (2,6 g). Hiệu suất 84 % (ESI 510,1 (M+H)⁺)

Bước 2: etyl (*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)propanoat (600 mg, 1,2 mmol), K₂CO₃ (497mg, 3,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (88 mg, 0,12 mmol) và 2-brom-4-flo-1,3-dimetylbenzen (363,6 mg, 1,8 mmol) trong dioxan (6 mL) và H₂O (0,6 mL) được khuấy ở 110 °C dưới nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 20 mL nước và được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (5 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra etyl (*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (460 mg). Hiệu suất 77 % (ESI 506,1 (M+H)⁺)

Bước 3: etyl (*S*)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

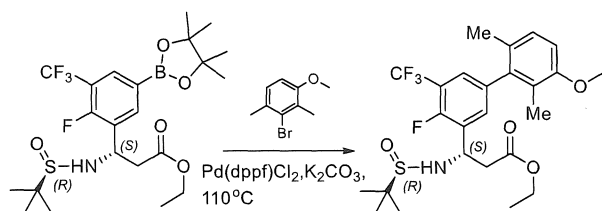


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2 mL, 8,0 mmol) vào hỗn hợp của etyl (*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (460 mg, 0,91 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước/TFA 0,05%, B: MeOH, 0~100%) để tạo

ra etyl (S)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (230 mg). Hiệu suất 63% (ESI 402,1 [M+H]⁺).

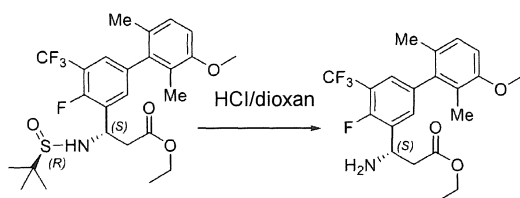
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ((S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)propanoat (600 mg, 1,18 mmol), K₂CO₃ (488 mg, 3,54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,06 mmol) và 2-brom-4-methoxy-1,3-dimetylbenzen (300 mg, 1,42 mmol) trong dioxan (10 mL) và H₂O (1 mL) được khuấy ở 110 °C dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 50 mL nước và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:2) để tạo ra (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (400 mg). Hiệu suất 65 % (ESI 518,3 (M+H)⁺)

Bước 2: (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat

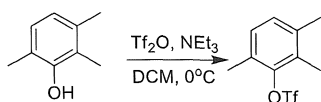


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 1 mL, 4,0 mmol) vào hỗn hợp của (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (400 mg, 0,77 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh

chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH_4HCO_3 10mM, B: CH_3CN , 0~100%) để tạo ra (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (200 mg). Hiệu suất 63% (ESI 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

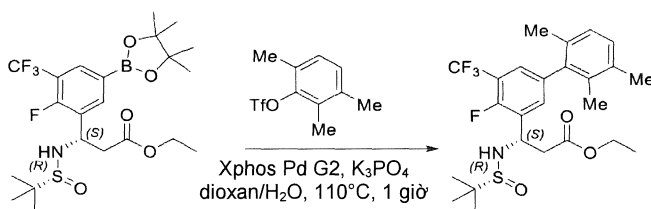
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 2,3,6-trimetylphenyl triflometansulfonat



Bổ sung Tf_2O (15,6 g, 55,2 mmol) ở 0 °C nhỏ giọt vào hỗn hợp của 2,3,6-trimetylphenol (5 g, 36,8 mmol), NEt_3 (9,3 g, 92,0 mmol) trong DCM (100 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 100 mL nước và được chiết với DCM (100 x 3mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet) để tạo ra 2,3,6-trimetylphenyl triflometansulfonat dưới dạng dầu không màu (8 g). Hiệu suất 80 % (ESI 269,3 $(\text{M}+\text{H})^+$).

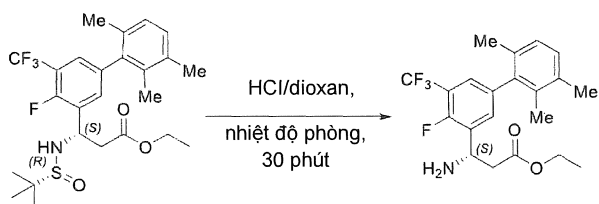
Bước 2: (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung Xphos Pd G2 (63 mg, 0,08 mmol) vào hỗn hợp của (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)propanoat (400 mg, 0,79 mmol), 2,3,6-trimetylphenyl triflometansulfonat (253 mg, 0,94 mmol) và K_3PO_4 (502 mg, 2,37 mmol) trong dioxan (10 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 30 phút dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế

bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn sẫm màu (300 mg). Hiệu suất 76 % (ESI 502,1 [M-100+H]⁺).

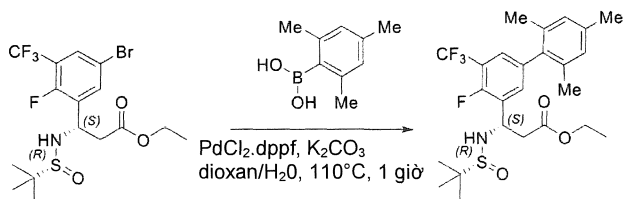
Bước 3: (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4N, 1 mL, 2,5 mmol) vào hỗn hợp của (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (300 mg, 0,6 mmol) trong DCM (1mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (170 mg). Hiệu suất 71% (ESI 398,1(M+H)⁺).

Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

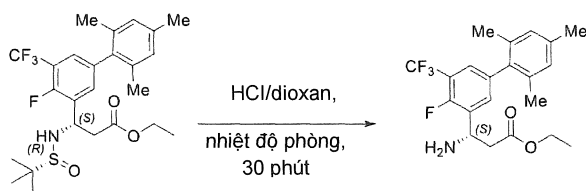
Bước 1: (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) vào hỗn hợp của (S)-etyl 3-(5-brom-2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)propanoat (461 mg, 1,0 mmol), axit mesitylboronic (197 mg, 1,2 mmol) và K₂CO₃ (414 mg, 3,0 mmol) trong dioxan (10 mL) và H₂O (1 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ.

Nước (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn sẫm màu (400 mg). Hiệu suất 80 % (ESI 502,1 [M-100+H]⁺).

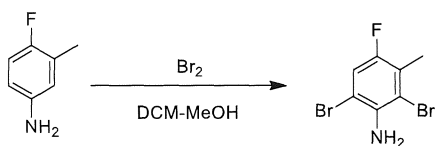
Bước 2: (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4M, 2 mL, 8 mmol) vào hỗn hợp của (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (400 mg, 0,8 mmol) trong DCM (1mL) và EtOH (2mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (350 mg, thô).(ESI 398,1[M+H]⁺).

Điều chế etyl (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

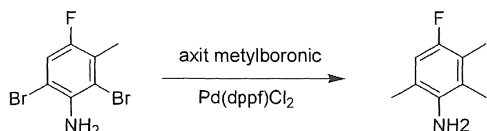
Bước 1: 2,6-dibrom-4-flo-3-metylanilin



Bổ sung bromin (52 mL, 1,0 mol) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng qua 1,5 giờ vào hỗn hợp của 4-flo-3-metylanilin (50,0 g, 400 mmol,) trong MeOH (120 mL) và DCM (120 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung dịch nước Na₂S₂O₃ 1N (300 mL) và etyl axetat (500 mL) được bổ sung và được khuấy trong 10 phút, sau đó được bazơ hóa cẩn thận với dung dịch nước Na₂CO₃ 1N (300 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết với etyl axetat (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với dung dịch nước Na₂S₂O₃ 1N (300 mL) và nước muối (200 mL) được làm khô qua Na₂SO₄,

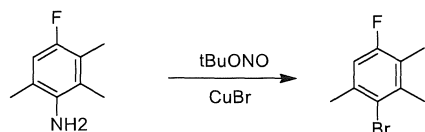
được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra 2,6-dibrom-4-flo-3- metylanilin dưới dạng chất rắn màu trắng (80 g). Hiệu suất 70,7 % (ESI 284,0[M+H]⁺).

Bước 2: 4-flo-2,3,6-trimetylanilin



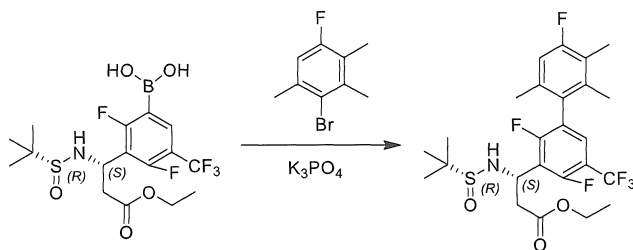
Bổ sung axit metylboronic (49,0 g, 819 mmol), K₂CO₃ (111,0 g, 819 mmol) và 1,1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocene-paladi(II)diclorua diclometan complex (10,0 g, 13,65 mmol) vào dung dịch của etyl 2,6-dibrom-4-flo-3-metylanilin (50,0 g, 273 mmol) trong dioxan (500,0 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 110 °C qua đêm. Phản ứng được rót vào trong nước (500 mL) và được chiết với Etyl Axetat (500 mL). Các lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:5) để tạo ra 4-flo-2,3,6-trimetylanilin dưới dạng dầu không màu (20,0 g). Hiệu suất 47,6 % (ESI 154,3 (M+H)⁺)

Bước 3: 2-brom-5-flo-1,3,4-trimetylbenzen



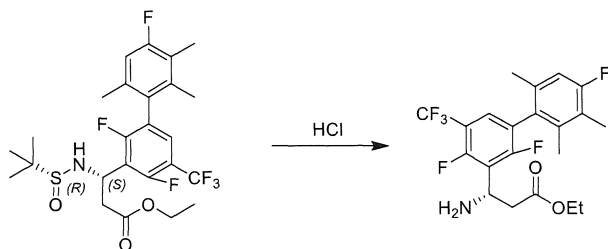
Bổ sung t-BuONO (3,8 g, 37,2 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp của 4-flo-2,3,6-trimetylanilin (3,8 g, 24,8 mmol) trong MeCN (30 mL), sau đó CuBr (4,3 g, 29,7 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet) để tạo ra 2-brom-5-flo-1,3,4-trimetylbenzen dưới dạng dầu không màu (1,3 g). Hiệu suất 33,9 %.

Bước 4: etyl (3S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit (3-((S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl)-2,4-difluo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (1,5 g, 3,3 mmol), 2-brom-5-flo-1,3,4-trimetylbenzen (950 mg, 4,3 mmol), K_3PO_4 (2,1 g, 9,9 mmol), X-Phos Pd G2 (285 mg, 0,33 mmol) trong dioxan (10 mL) và H_2O (2 mL) được khuấy ở $110^\circ C$ trong 2 giờ dưới khí quyển N_2 . Hỗn hợp được rót vào trong nước (100 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL X 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra etyl (3S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (380 mg) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất 21,3% (ESI 538,0(M+H)⁺).

Bước 5: etyl (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 5 mL) vào dung dịch của etyl (3S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (380 mg, 0,70 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (340 mg) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 100% (ESI 434,2 [M+H]⁺).

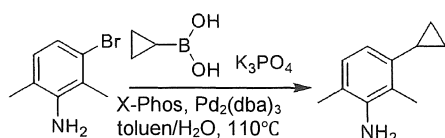
Điều chế etyl (3S)-3-amino-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: 3-brom-2,6-dimetylanilin



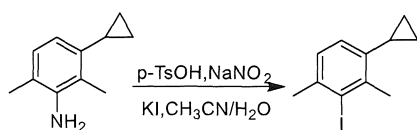
Bổ sung NH_4Cl (2,1 g, 39,0 mmol) và Zn (8,5 g, 130,0 mmol) vào hỗn hợp của 1-brom-2,4-dimetyl-3-nitrobenzen (3,0 g, 13,0 mmol) trong MeOH (30 mL) và H_2O (3 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:2) để tạo ra 3-brom-2,6-dimetylanilin dưới dạng chất rắn màu nâu (2,0 g). Hiệu suất 77 % (ESI 200,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2: 3-xyclopropyl-2,6-dimetylanilin



Hỗn hợp của 3-brom-2,6-dimetylanilin (1,5 g, 7,5 mmol), axit xyclopropylboronic (3,2 g, 37,5 mmol), X-Phos (357,5 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (343,4 mg, 0,38 mmol) và K_3PO_4 (4,8 g, 22,5 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở 110°C qua đêm dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm Celite và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 5:1) để tạo ra 3-xyclopropyl-2,6-dimetylanilin dưới dạng dầu không màu (1,1 g). Hiệu suất 91 % (ESI 162,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

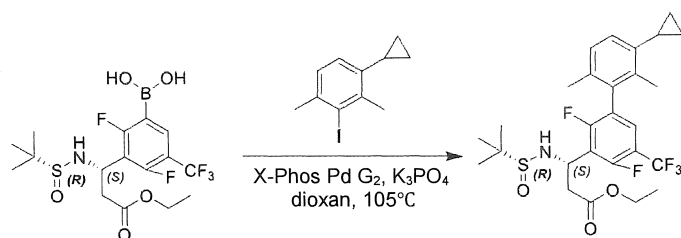
Bước 3: 1-xyclopropyl-3-iodo-2,4-dimetylbenzen



Bổ sung p-toluensulphonic axit (5,9 g, 34,0 mmol) vào hỗn hợp của 3-xyclopropyl-2,6-dimetylanilin (1,1 g, 6,8 mmol) trong CH_3CN (10 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút dưới khí quyển nitơ. Dung dịch của NaNO_2 (703,8 mg, 10,2 mmol) trong H_2O (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy 0°C trong 1 giờ. Sau đó KI (3,4 g, 20,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy

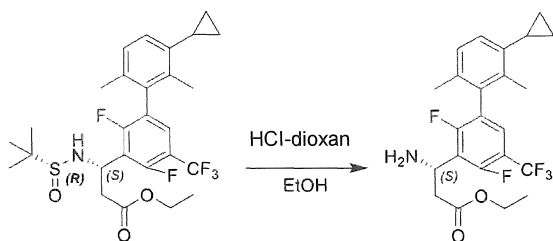
ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa) để tạo ra 1-xyclopropyl-3-iodo-2,4-dimetylbenzen dưới dạng dầu không màu (240 mg) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 13%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 2H), 0,62 – 0,55 (m, 2H).

Bước 4: ethyl (3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit (3-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl)-2,4-diflo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (350 mg, 0,79 mmol), 1-xyclopropyl-3-iodo-2,4-dimetylbenzen (240 mg, 0,88 mmol), X-Phos Pd G2 (62,1 mg, 0,08 mmol) và K₃PO₄ (503,1 mg, 2,37 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở 105 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm Celite và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 3:2) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu nâu (270 mg). Hiệu suất 63% (ESI 546,2 [M+H]⁺).

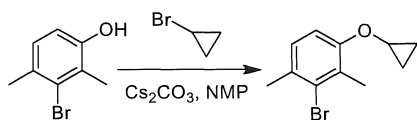
Bước 5: ethyl (3*S*)-3-amino-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2 mL, 8,0 mmol) vào hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (270,0 mg, 049 mmol) trong EtOH (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (3*S*)-3-amino-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (210,0 mg), được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 96% (ESI 442,2 [M+H]⁺).

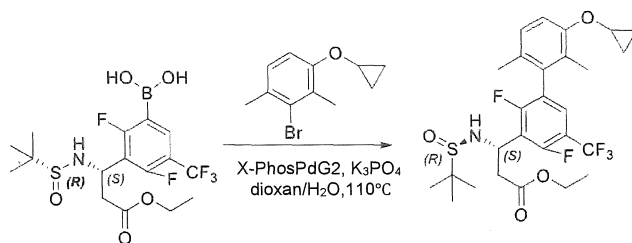
Điều chế (3*S*)-etyl 3-amino-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat

Bước 1: 2-brom-4-xyclopropoxy-1,3-dimetylbenzen



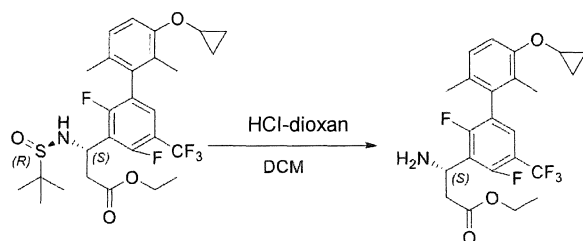
Hỗn hợp của 3-brom-2,4-dimetylphenol (1,0 g, 4,98 mmol), bromxyclopropan (3,0 g, 24,8 mmol) và Cs₂CO₃ (4,9 g, 14,9 mmol) trong NMP (20 mL) được khuấy ở 140 °C trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được rót vào trong NH₄Cl (nước) (20 mL). Dung dịch được chiết với EtOAc (200 mL x 3). Lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (20 mL x 2), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet) để tạo ra 2-brom-4-xyclopropoxy-1,3-dimetylbenzen dưới dạng dầu không màu (1,0 g). Hiệu suất 83 % . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,79 – 0,73 (m, 4H).

Bước 2: (3*S*)-etyl 3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletylsulfinamido)propanoat



Bổ sung X-Phos Pd G2 (79 mg, 0,1 mmol) vào hỗn hợp của axit 3-((*S*)-1-((*R*)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-3-ethoxy-3-oxopropyl)-2,4-diflo-5-(triflometyl)phenylboronic (400 mg, 0,9 mmol), 2-brom-4-xyclopropoxy-1,3-dimetylbenzen (260 mg, 1,1 mmol) và K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol) trong dioxan (5 mL) và H_2O (0,5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến $110^\circ C$ trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletylsulfinamido)propanoat dưới dạng chất rắn sẫm màu (300 mg). Hiệu suất 59 % (ESI 562,1 $[M+H]^+$).

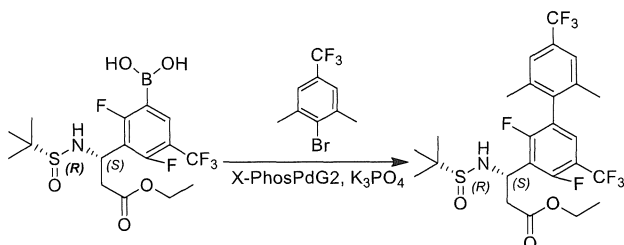
Bước 3: (3*S*)-etyl 3-amino-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl 4M-dioxan (0,5 mL, 2,0 mmol) vào hỗn hợp của (3*S*)-etyl 3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletylsulfinamido)propanoat (300 mg, 0,53 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng pha đảo trên cột C18/120g (A: nước NH_4HCO_3 10mM, B: CH_3CN , 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-amino-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (150 mg). Hiệu suất 62 % (ESI 458,1 $[M+H]^+$).

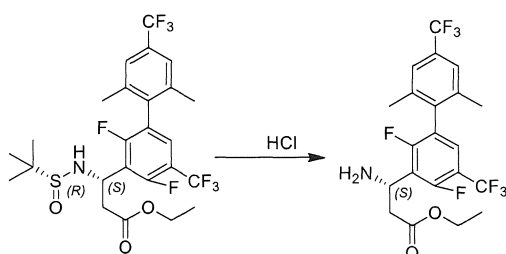
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-4',5-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-4',5-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit (3-((S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-ethoxy-3-oxopropyl)-2,4-diflo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (900 mg, 2,0 mmol), K_3PO_4 (1,06 g, 5,0 mmol), X-Phos Pd G2 (157 mg, 0,2 mmol) và 2-brom-1,3-dimetyl-5-(triflometyl)benzen (607 mg, 2,4 mmol) trong dioxan (20 mL) và H_2O (2 mL) được khuấy ở 100 °C dưới khí quyển nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 50 mL nước và được chiết với EtOAc (50 x 3mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:2) để tạo ra etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-4',5-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (730 mg). Hiệu suất 63,6% (ESI 574,2 ($M+H$)⁺)

Bước 2: etyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-4',5-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

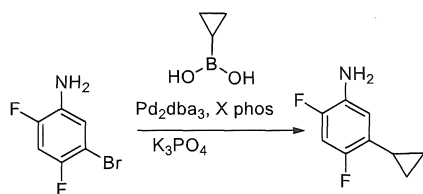


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 1 mL, 4,0 mmol) vào hỗn hợp của etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-4',5-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (730 mg, 1,27 mmol) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: CH_3CN , 0~100%) để tạo ra ethyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-4',5-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (280 mg). Hiệu suất 47% (ESI 470,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

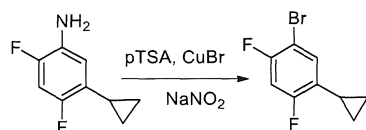
Điều chế ethyl (S)-3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat

Bước 1: 5-xyclopropyl-2,4-difloanilin



Bổ sung X-phos (1,7 g, 3,6 mmol), Pd_2dba_3 (3,3 g, 3,6 mmol), axit xyclopropylboronic (12,4 g, 144,2 mmol) và K_3PO_4 (30,9 g, 144,2 mmol) vào dung dịch của 5-brom-2,4-difloanilin (15,0 g, 72,1 mmol) trong toluen (50 mL) và H_2O (55 mL) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng và khuấy ở 100 °C trong 16 giờ dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra 5-xyclopropyl-2,4-difloanilin dưới dạng các chất rắn màu trắng (12,0 g). Hiệu suất 92 % (ESI 170,2 $(\text{M}+\text{H})^+$).

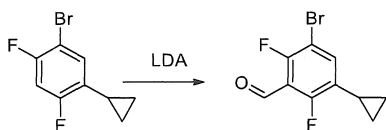
Bước 2: 1-brom-5-xyclopropyl-2,4-diflobenzen



Bổ sung axit p-Toluensulfonic (54,0 g, 284,0 mmol) vào hỗn hợp của 5-xyclopropyl-2,4-difloanilin (12,0 g, 71,0 mmol) và CuBr (25,5 g, 177,5 mmol) trong ACN (200 mL) và H_2O (40 mL) ở 0 °C và sau đó được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch của NaNO_2 (7,3 g, 106,5 mmol) trong H_2O (20 mL) nhỏ giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết với EtOAc (80 mL x 3). Lóp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột

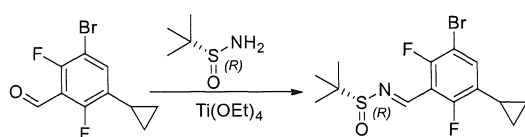
silica gel (ete pet) để tạo ra 1-brom-5-xyclopropyl-2,4-diflobenzen (7,0 g, hiệu suất: 42%) dưới dạng dầu không màu .

Bước 3: 3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflobenzaldehyt



Bổ sung LDA(22,6 mL, 45,2 mmol) nhỏ giọt vào dung dịch của 1-brom-5-xyclopropyl-2,4-diflobenzen(7,0 g, 30,0 mmol) trong THF (50 mL) ở -78 °C và khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Sau đó DMF(5 mL) được bổ sung nhỏ giọt và được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được đập tắt với dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được chiết với EtOAc(100 mL x 3). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra 3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflobenzaldehyt dưới dạng dầu màu vàng mà không cần phải tinh chế thêm (6,5 g, hiệu suất:88%).

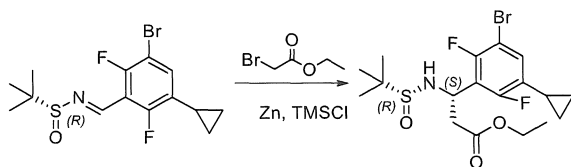
Bước 4: (R,E)-N-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid



Bổ sung Ti(OEt)₄ (10,0 g, 44,1 mmol) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflobenzaldehyt (7,3 g, 29,4 mmol) và (R)-2-metylpropan-2-sulfinamid (4,3 g, 35,3 mmol) trong THF khan (50 mL) dưới khí quyển nitơ. trong suốt khoảng thời gian đó, nhiệt độ được duy trì dưới 30 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (100 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 5:1) để tạo ra

(R,E)-N-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid dưới dạng dầu màu vàng (6,3 g). Hiệu suất 61% (ESI 364,0 (M+H)⁺, 366,0 (M+2+H)⁺).

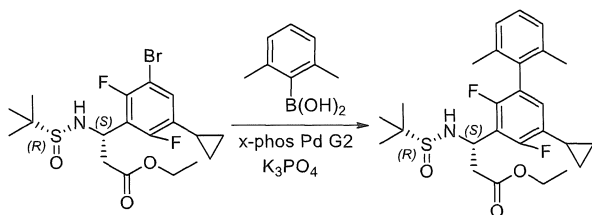
Bước 5: etyl (S)-3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat



Bổ sung clotrimetylsilan (1,0 g, 9,8 mmol) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của Zn (10,0 g, 149,3 mmol) trong THF khan (100 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát xuống 20-30°C. Etyl 2-bromaxetat (12,4 g, 74,3 mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch của (R,E)-N-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflobenzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid (9,0 g, 24,7 mmol) trong THF khan (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong hỗn hợp ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (100 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào trong hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (100 mL x 2). Lốp hữu cơ được rửa với nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phân lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra etyl (S)-3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat dưới dạng dầu không màu (7,1 g). Hiệu suất 78 % (ESI 452,0 (M+H)⁺, 454,0(M+2+H)⁺).

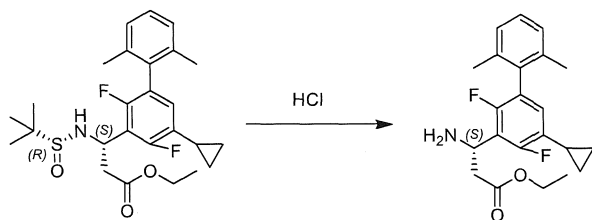
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat (800,0 mg, 1,77 mmol), (2,6-dimetylphenyl)boronic axit (380,0 mg, 2,3 mmol), X-Phos Pd G2 (133,0 mg, 0,17 mmol) và K₃PO₄ (1,1 g, 5,31 mmol) trong toluen (7 mL) và H₂O (0,7 mL) được khuấy ở 100 °C trong 4 giờ dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet:EtOAc = 3:1) để tạo ra ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (700,0 mg, Hiệu suất 83%) dưới dạng bột màu vàng nhạt (ESI 478,2 [M+H]⁺).

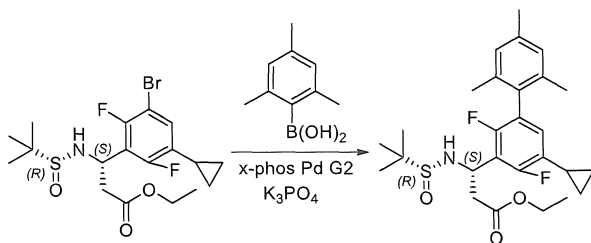
Bước 2: ethyl (S)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan (4M, 1,9 mL, 7,6 mmol) vào dung dịch của ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (700,0 mg, 1,47 mmol) trong DCM (8 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 120 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (S)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (500 mg). Hiệu suất 91% (ESI 374,2 (M+H)⁺).

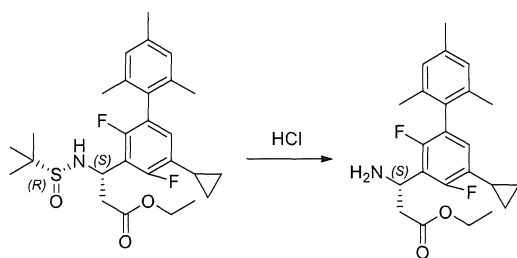
Điều chế ethyl (S)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: (*S*)-etyl 3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletsulfinamido)propanoat



Bổ sung X-Phos Pd G2 (79 mg, 0,1 mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-etyl 3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletsulfinamido)propanoat (600 mg, 1,3 mmol), axit mesitylboronic (246 mg, 1,5 mmol) và K_3PO_4 (848 mg, 43,0 mmol) trong dioxan (10 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến $110^{\circ}C$ trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (*S*)-etyl 3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletsulfinamido)propanoat dưới dạng chất rắn sẫm màu (400 mg). Hiệu suất 80 % (ESI 492,1 $[M-100+H]^+$).

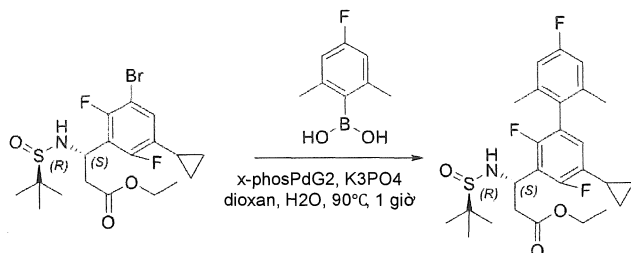
Bước 2: etyl (*S*)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung HCl-dioxan 4M (2 mL, 5,0 mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-etyl 3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-((*R*)-1,1-dimetyletsulfinamido)propanoat (550 mg, 1,12 mmol) trong DCM (1mL) và EtOH (2mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (*S*)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (360 mg, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. (ESI 388,1 $(M+H)^+$).

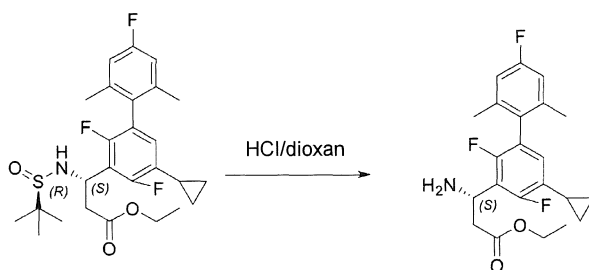
Điều chế etyl (S)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Bổ sung X-Phos Pd G2 (117 mg, 0,16 mmol) vào hỗn hợp của etyl (S)-3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat (700 mg, 1,55 mmol), axit 4-flo-2,6-dimetylphenylboronic (260 mg, 1,55 mmol), và K_3PO_4 (657 mg, 3,1 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hòa: EtOAc 5:1) để tạo ra etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng tái (420,0 mg). Hiệu suất 54,6% (ESI 496,2 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl (S)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

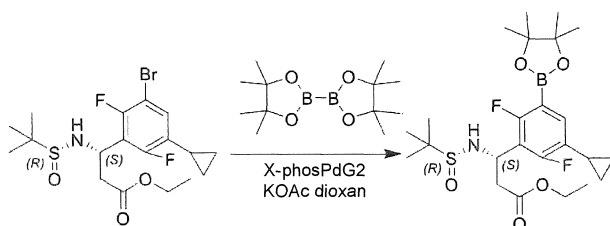


Hỗn hợp của etyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (420 mg, 0,85 mmol) trong HCl-dioxan (4 M, 3 mL, 12 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl (S)-etyl 3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-

dimethylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (290 mg) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 87,4% (ESI 392,1 [M+H]⁺).

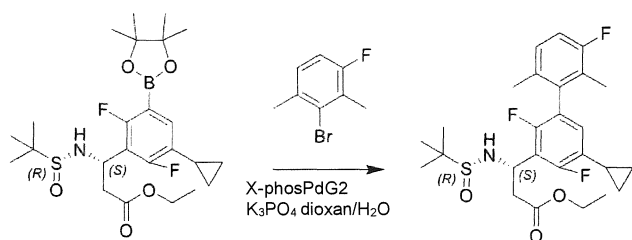
Điều chế ethyl (3*S*)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Bước 1: ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3-xyclopropyl-2,6-diflo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-(3-brom-5-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoat (800 mg, 1,8 mmol), KOAc (529 mg, 5,4 mmol), Xphos-PdG₂ (142 mg, 0,18 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (686 mg, 2,7 mmol) trong dioxan (10 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 15 mL nước và được chiết với EtOAc (15 x 3mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (5 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3-xyclopropyl-2,6-diflo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat dưới dạng dầu không màu (500 mg). Hiệu suất 56 % (ESI 500,2 (M+H)⁺)

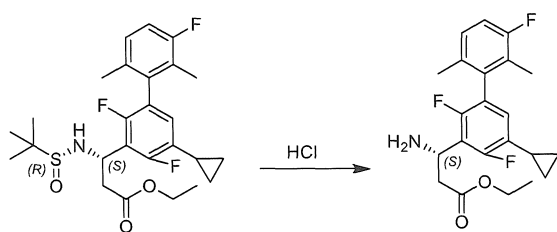
Bước 2: ethyl (3*S*)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(3-xyclopropyl-2,6-diflo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (636 mg, 3,0 mmol), Xphos-PdG₂ (78,7 mg, 0,1 mmol) và 2-brom-4-flo-1,3-

dimetylbenzen (263 mg, 1,3 mmol) trong dioxan (10 mL) và H₂O (1 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 15 mL nước và được chiết với EtOAc (15 x 3mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (5 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (200 mg). Hiệu suất 40 % (ESI 496,2 (M+H)⁺)

Bước 3: etyl (3*S*)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

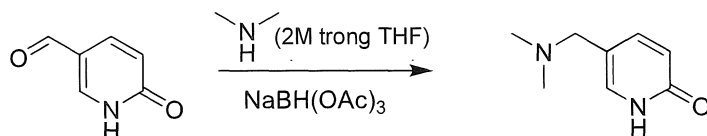


Bổ sung HCl-dioxan (4 M, 2 mL, 8,0 mmol) vào hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-(((*R*)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,4 mmol) trong EtOH (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra dầu etyl (3*S*)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120 mg). Hiệu suất 76% (ESI 392,2 [M+H]⁺).

Ví dụ 2B. Điều chế các chất trung gian

Điều chế axit 2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

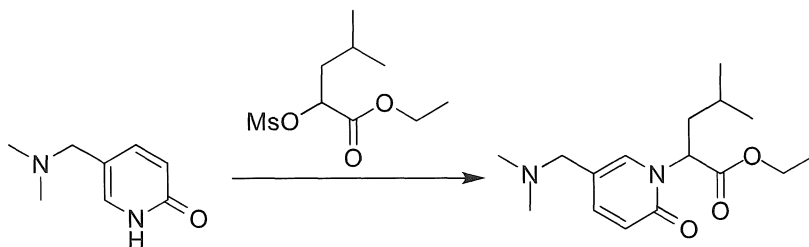
Bước 1: 5-((dimethylamino)metyl)pyridin-2(1H)-on



Hỗn hợp của 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt (2 g, 16,2 mmol), dimetylamin (2M trong THF, 4 mL) trong DCM (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó NaBH(OAc)₃ (5,2 g, 24,39 mmol) được bổ sung từng phần và được khuấy ở

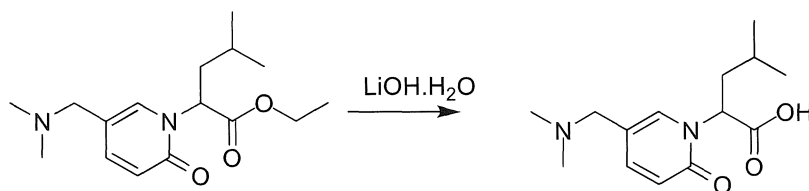
nhệt độ phòng qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Chất rửa giải A: nước NH_4HCO_3 10 mM, Chất rửa giải B: MeOH, gradient A->B 0~100%) để tạo ra 5-((dimethylamino)methyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu vàng (1 g). Hiệu suất 41% ($\text{ESI } 153 (\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 2: ethyl 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 5-((dimethylamino)methyl)pyridin-2(1H)-on (500 mg, 3,28 mmol), K_2CO_3 (1,36 g, 9,86 mmol) và ethyl 4-methyl-2-(methylsulfonyloxy)pentanoat (1,17 g, 4,93 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được khuấy ở 70 °C qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:2) để tạo ra ethyl 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (300 mg). Hiệu suất 31% ($\text{ESI } 295 (\text{M}+\text{H})^+$).

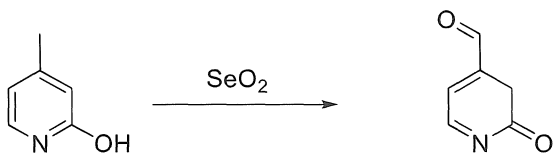
Bước 3: axit 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Ethyl 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (300 mg, 1,02 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (120 mg, 3,02 mmol) trong metanol (2 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được axit hóa với HCl 1N đến pH = 3. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng các điều kiện HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để tạo ra axit 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg). Hiệu suất 37% ($\text{ESI } 267 (\text{M}+\text{H})^+$).

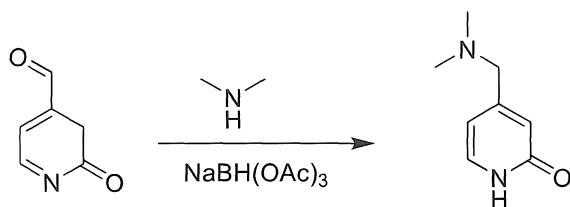
Điều chế axit 2-(4-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: 2-oxo-2,3-dihydropyridin-4-carbaldehyt



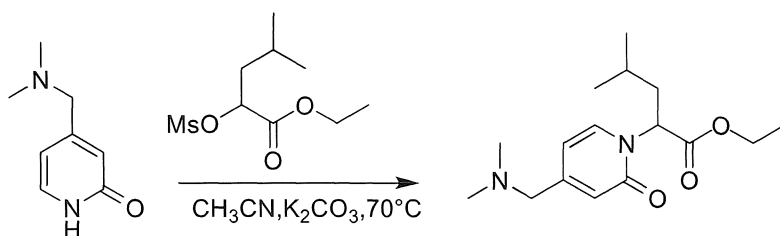
Hỗn hợp của 4-metylpyridin-2-ol (3 g, 27,5 mmol) và SeO_2 (4 g, 35,8 mmol) trong dioxan (40 mL) được hồi lưu dưới khí quyển N_2 qua đêm và được lọc. Phần lọc được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH = 1: 10) để tạo ra 2-oxo-2,3-dihydropyridin-4-carbaldehyt dưới dạng dầu màu vàng (300 mg). Hiệu suất 9% ($\text{ESI } 124 (\text{M}+\text{H})^+$)

Bước 2: 4-((dimethylamino)metyl)pyridin-2(1H)-on



Hỗn hợp của 2-oxo-2,3-dihydropyridin-4-carbaldehyt (300 mg, 2,4 mmol), dimethylamin (2M trong THF, 6 mL) trong DCM (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (775,6 mg, 3,65 mmol) được bổ sung từng phần và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Chất rửa giải A: nước NH_4HCO_3 10 mM, Chất rửa giải B: MeOH, gradient A $\rightarrow$ B 0~100%) để tạo ra 4-((dimethylamino)metyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 41% ($\text{ESI } 153 (\text{M}+\text{H})^+$).

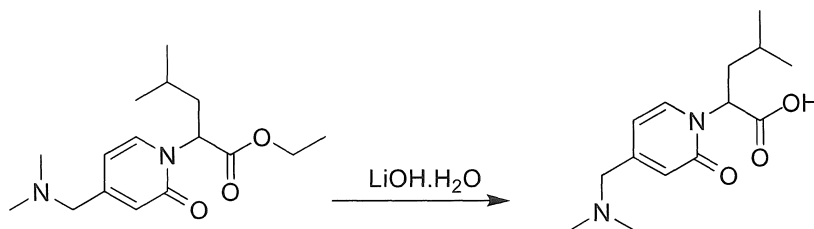
Bước 3: etyl 2-(4-((dimethylamino)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 4-((dimethylamino)metyl)pyridin-2(1H)-on (150 mg, 0,98 mmol), K_2CO_3 (409 mg, 2,96 mmol) và etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (350 mg, 1,47

mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 70 °C qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:2) để tạo ra ethyl 2-(4-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (100 mg). Hiệu suất 35% (ESI 295(M+H)⁺).

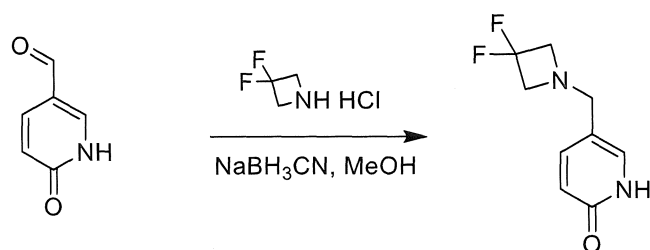
Bước 4: axit 2-(4-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Ethyl 2-(4-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (100 mg, 0,33 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (40 mg, 1,01 mmol) trong metanol (2 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để tạo ra axit 2-(4-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (80 mg). Hiệu suất 90% (ESI 267(M+H)⁺).

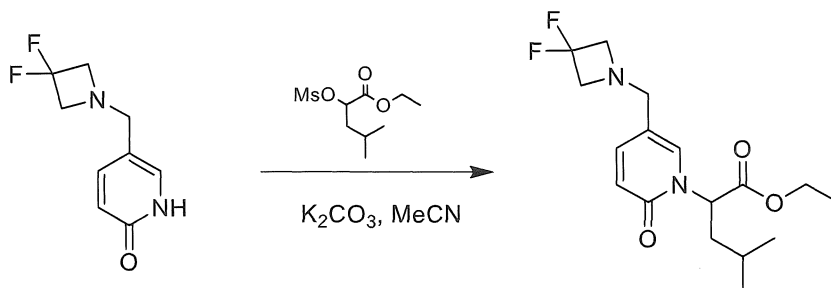
Điều chế axit 3: axit 2-(5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: 5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)methyl)pyridin-2(1H)-on



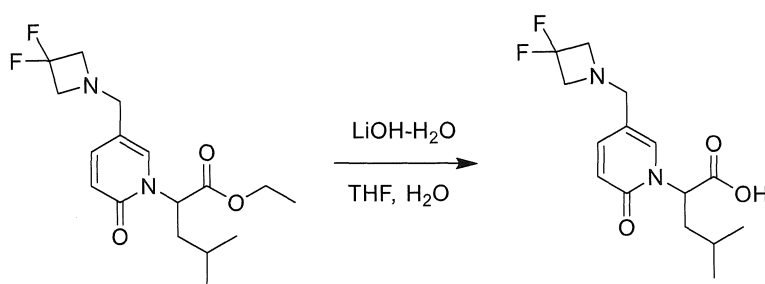
Hỗn hợp của 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt (153 mg, 1,24 mmol) và 3,3-difloazetidin hydroclorua (193 mg, 1,49 mmol) trong MeOH (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. NaBH₃CN (231 mg, 3,73 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra 5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)methyl)pyridin-2(1H)-on thô dưới dạng chất rắn màu trắng (248 mg) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 201,1 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 5-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)pyridin-2(1*H*)-on (248 mg, 1,24 mmol), etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (443 mg, 1,86 mmol) và K_2CO_3 (514 mg, 3,72 mmol) trong MeCN (5 mL) được khuấy ở 80 °C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa với MeCN (5 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 2:1) để tạo ra etyl 2-(5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (150 mg). Hiệu suất 36% (ESI 343,1 ($M+H$)⁺).

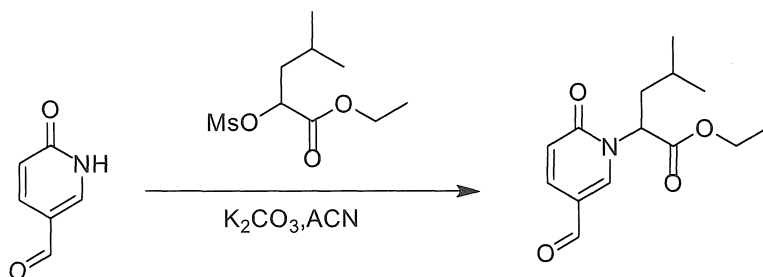
Bước 3: axit 2-(5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(5-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat (151 mg, 0,44 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (28 mg, 0,66 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1*N*. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra axit 2-(5-((3, 3-difloazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (138 mg) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 100% (ESI 315,1 ($M+H$)⁺).

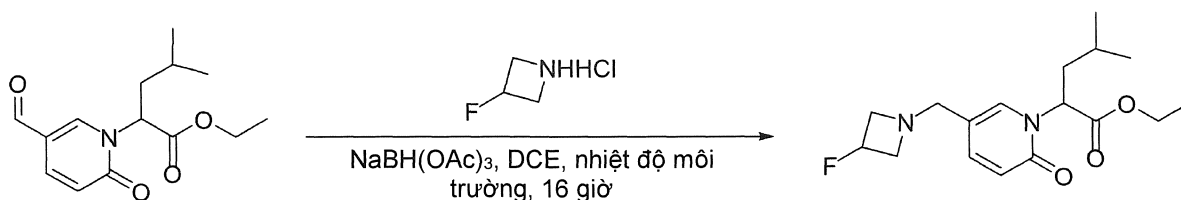
Điều chế axit 4-metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)pentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-formyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



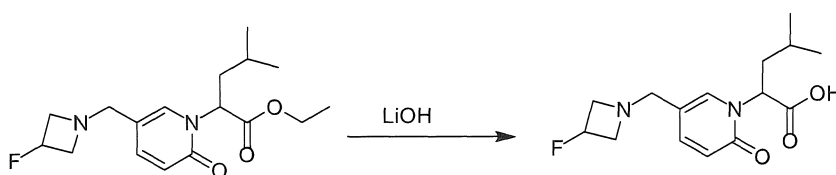
Hỗn hợp của 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt (400 mg, 3,2 mmol), etyl 4-methyl-2-(methylsulfonyloxy)pentanoat (1 g, 4,2 mmol) và K_2CO_3 (1,1 g, 8 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa với MeCN (5 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-formyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (650 mg). Hiệu suất 70% ($ESI\ 266,3\ (M+H)^+$).

Bước 2: etyl 2-(5-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(5-formyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (300 mg, 1,13 mmol) và 3-floazetidin hydroclorua (251 mg, 2,26 mmol) trong DCE (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxiborohydrua (959 mg, 4,52 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra etyl 2-(5-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (264 mg). Hiệu suất 72% ($ESI\ 325,2\ (M+H)^+$).

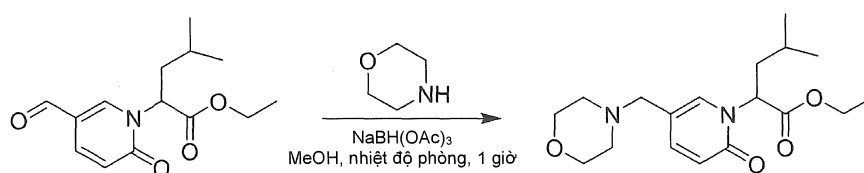
Bước 3: axit 2-(5-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(5-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (264 mg, 0,81 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (171 mg, 4 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra axit 2-(5-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (217 mg). Hiệu suất 90% (ESI 297,1 (M+H)⁺).

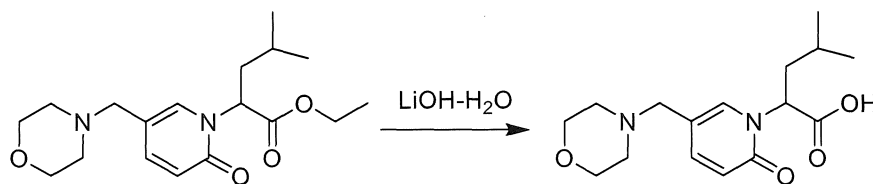
Điều chế axit 4-metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoic

Bước 1: etyl 4-metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(5-formyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (300 mg, 1,13 mmol) và morpholine (147 mg, 1,70 mmol) trong DCE (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. NaBH(OAc)₃ (715 mg, 3,39 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 2:1) để tạo ra etyl 4-metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 39% (ESI 337,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit 4-metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoic

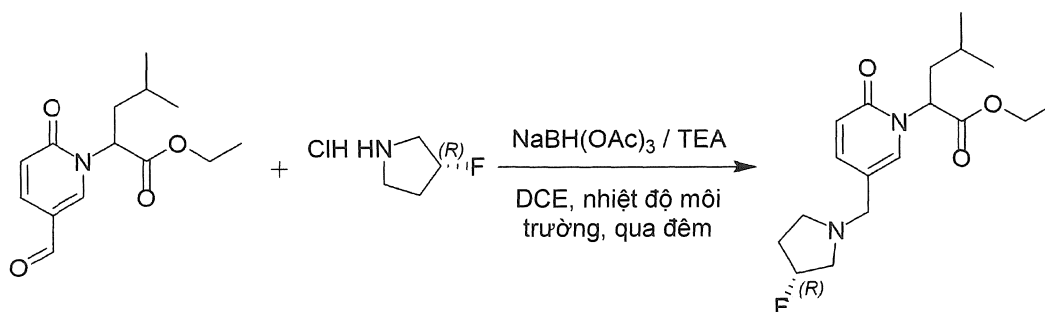


Etyl 4-metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat (150 mg, 0,45 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (56 mg, 1,34 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 4-

metyl-2-(5-(morpholinometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (110 mg). Hiệu suất 80% (ESI 309,3 (M+H)⁺).

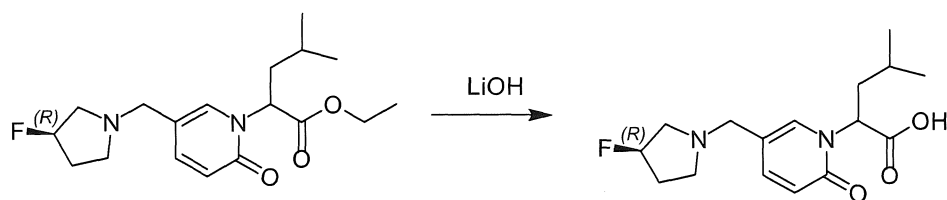
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(5-formyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (300 mg, 1,13 mmol), (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua (284 mg, 2,26 mmol) và trietylamin (0,31 mL, 2,26 mmol) trong DCE (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxylborohydrua (959 mg, 4,52 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra etyl 2-(5-(((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (237 mg). Hiệu suất 62% (ESI 339,2 (M+H)⁺).

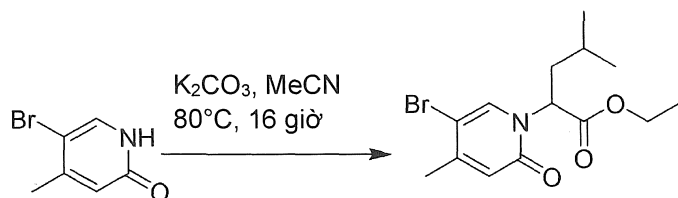
Bước 2: axit 2-(5-(((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(5-(((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (426 mg, 1,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (237 mg, 5,65 mmol) trong EtOH (6 mL) và H₂O (0,6 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra axit 2-(5-(((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (348 mg). Hiệu suất 99% (ESI 311,1 (M+H)⁺).

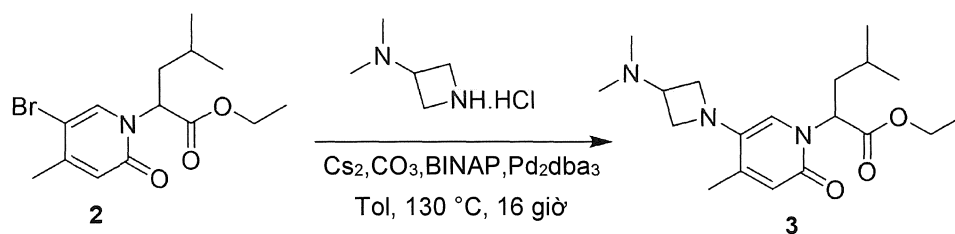
Điều chế axit 2-(5-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-brom-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 5-brom-4-metylpyridin-2(1H)-on (3,0 g, 16 mmol, 1,0 *eq*), K₂CO₃ (4,4 g, 32 mmol, 2,0 *eq*) và etyl 4-metyl-2-((metylsulfonyl)oxy)pentanoat (5,7 g, 24 mmol, 1,5 *eq*) trong CH₃CN (50 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với CH₃CN (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (4,5 g). Hiệu suất 85% (ESI 330 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,97 – 1,93 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

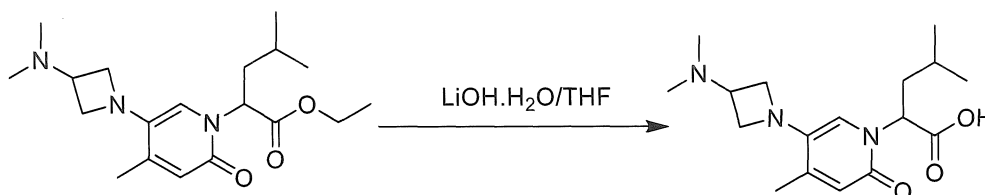
Bước 2: etyl 2-(5-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung BINAP (376 mg, 0,606 mmol, 0,1 *eq*) và Pd₂dba₃ (250 mg, 0,27 mmol, 0,05 *eq*) dưới N₂ vào dung dịch của etyl 2-(5-brom-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (2,0 g, 6,06 mmol, 1,0 *eq*), N,N-dimetylazetidin-3-amin dihydroclorua (1,57 g, 9,07 mmol, 1,5 *eq*), và CsCO₃ (8,0 g, 24,5 mmol, 4,0 *eq*) trong toluen (50 mL) và sau đó được gia nhiệt đến 120 °C trong 3 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với cả EtOAc (20 mL) và EtOH (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel

(ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,4 g). Hiệu suất 66% (ESI 350 (M+H)⁺).

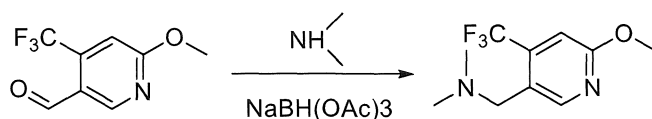
Bước 3: axit 2-(5-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,4 g, 4,0 mmol, 1,0 eq) được xử lý với LiOH-H₂O (840 mg, 20,0 mmol, 5,0 eq) trong THF (20 mL) và nước (6 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. MeOH được loại bỏ và nguyên liệu nước được axit hóa với HCl 1N đến pH 4. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trong điều kiện trung tính (A: nước, B: MeOH, 60%B) để tạo ra axit 2-(5-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (800 mg). Hiệu suất 62% (ESI 322 (M+H)⁺). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,75 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 3,87-3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17-2,42 (m, 6H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,24-1,19 (m, 1H), 0,85-0,74 (m, 6H).

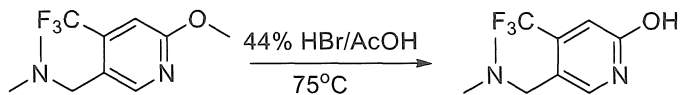
Điều chế axit 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxo-4-(triflormetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: 1-(6-methoxy-4-(triflormetyl)pyridin-3-yl)-N,N-dimethylmetanamin



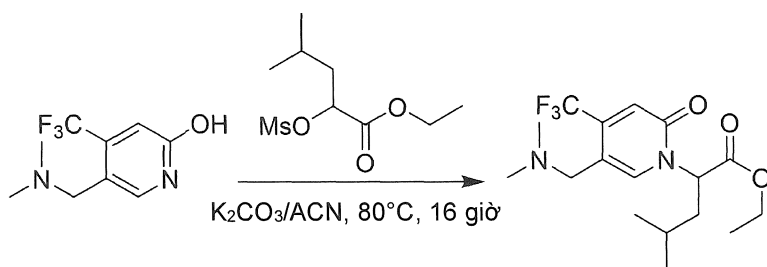
Hỗn hợp của 6-methoxy-4-(triflormetyl)nicotinaldehyt (0,5 g, 2,44 mmol), dimethylamin (2,0 M trong THF, 1,5 mL, 2,92 mmol) trong DCE (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. NaBH(OAc)₃ (1,03 g, 4,88 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra 1-(6-methoxy-4-(triflormetyl)pyridin-3-yl)-N,N-dimethylmetanamin dưới dạng dầu màu vàng (220 mg). Hiệu suất 38% (ESI 235,1 (M+H)⁺).

Bước 2: 5-((dimethylamino)methyl)-4-(triflormetyl)pyridin-2-ol



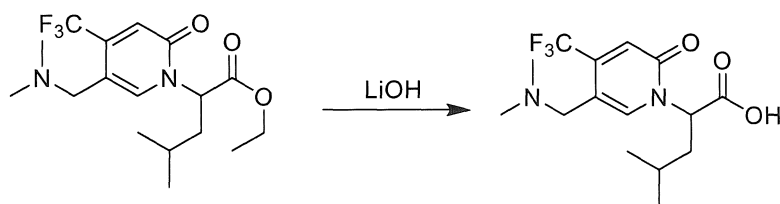
Hỗn hợp của 1-(6-methoxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-N,N-dimethylmetanamin (220 mg, 0,94 mmol) trong HBr/AcOH 33% (10 mL) được gia nhiệt ở 75°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra 5-((dimethylamino)metyl)-4-(trifluorometyl)pyridin-2-ol dưới dạng chất rắn màu đỏ (180 mg). Hiệu suất 87% (ESI 221,1 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl 2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 5-((dimethylamino)metyl)-4-(trifluorometyl)pyridin-2-ol (150 mg, 0,68 mmol), etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (194 mg, 0,816 mmol) và K₂CO₃ (281,5 mg, 2,04 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (170 mg). Hiệu suất 68% (ESI 363,1 (M+H)⁺).

Bước 4: axit 2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

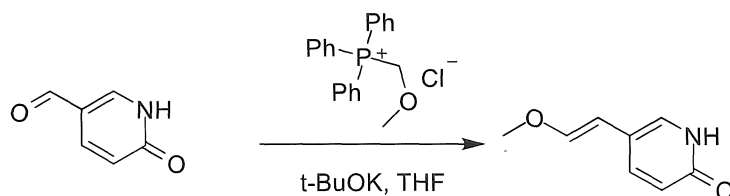


Etyl 2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (170 mg, 0,47 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (98,7 mg, 2,35 mmol) trong MeOH (10 mL) và H₂O (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g

(A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(((dimethylamino)metyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metypentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg). Hiệu suất 76% ($\text{ESI } 335,2 (\text{M}+\text{H})^+$).

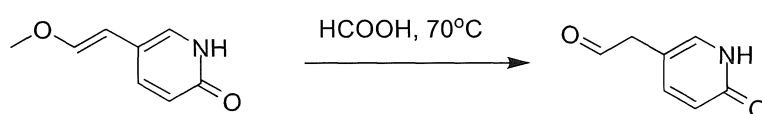
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metypentanoic

Bước 1: 5-(2-methoxyvinyl)pyridin-2(1H)-on



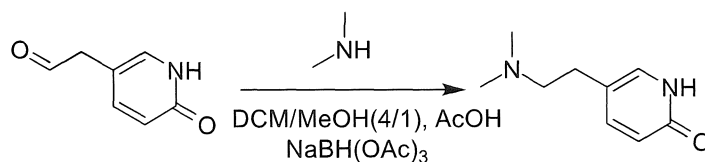
Hỗn hợp của (methoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (12,5 g, 36,6 mmol), t-BuOK (6,83 g, 61 mmol) trong dioxan (60 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt (3 g, 24,4 mmol) trong 20 mL THF được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung 80 mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được chiết với EtOAc (80 mL x 2) và pha nước được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Chất rửa giải A: nước NH_4HCO_3 10 mM, Chất rửa giải B: MeOH, gradient A→B 0~100%) để tạo ra 5-(2-methoxyvinyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu đỏ (1,3 g). Hiệu suất 35% ($\text{ESI } 152,2 (\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 2: 2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)axetaldehyt



5-(2-methoxyvinyl)pyridin-2(1H)-on (1,2 g, 7,95 mmol) được xử lý với HCOOH (20 mL) ở 70°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô 2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)axetaldehyt dưới dạng dầu màu đỏ (0,8 g, thô). ($\text{ESI } 138,3 (\text{M}+\text{H})^+$).

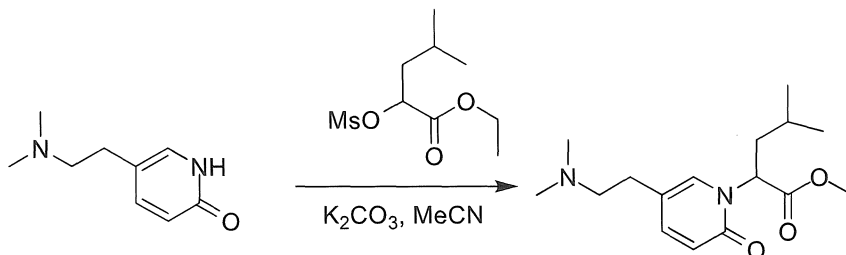
Bước 3: 5-(2-(dimethylamino)etyl)pyridin-2(1H)-on



Hỗn hợp của metyl 2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)axetaldehyt (750 mg, 5,47 mmol), AcOH (394 mg, 6,56 mmol) và dimetylamin (40% trong nước) (1,23 g, 10,94 mmol)

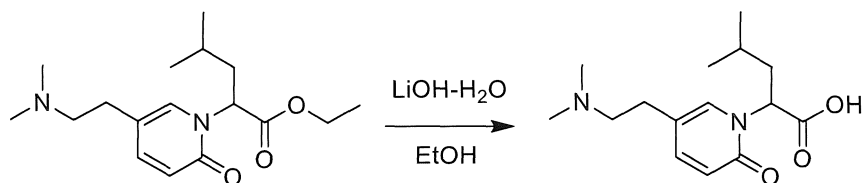
trong DCM (10 mL) và MeOH (2,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút sau đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,32 g, 10,94 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 2:1) để tạo ra 5-(2-(dimethylamino)ethyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu vàng (500 mg). Hiệu suất 55% ($\text{ESI } 167,2 (\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 4: ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của methyl 5-(2-(dimethylamino)ethyl)pyridin-2(1H)-on (500 mg, 3 mmol), ethyl 4-methyl-2-(methylsulfonyloxy)pentanoat (1,07 g, 4,5 mmol) và K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol) trong MeCN (15 mL) được khuấy ở 70°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 1:2) để tạo ra methyl ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg). Hiệu suất 11% ($\text{ESI } 309,2(\text{M}+\text{H})^+$).

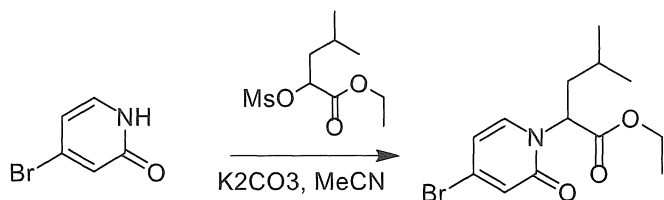
Bước 5: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (100 mg, 0,32 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (54 mg, 1,28 mmol) trong EtOH (3 mL) và H_2O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với $\text{HCl } 1 \text{ N}$. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Chất rửa giải A: nước NH_4HCO_3 10 mM, Chất rửa giải B: MeOH, gradient A→B 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng các chất rắn màu trắng (70 mg). Hiệu suất 78% ($\text{ESI } 281,2(\text{M}+\text{H})^+$).

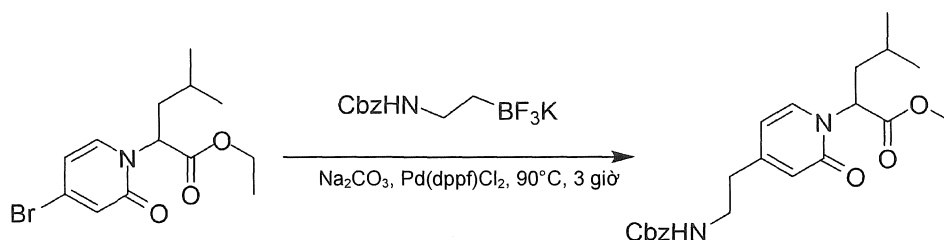
Điều chế axit 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: ethyl 2-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



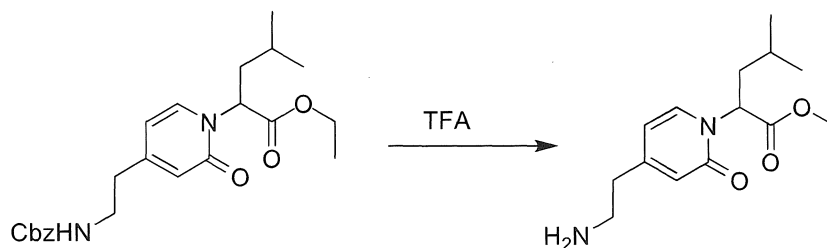
Hỗn hợp của 4-brompyridin-2(1H)-on (1,2 g, 6,94 mmol), K_2CO_3 (1,92 g, 13,88 mmol) và ethyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (1,98 g, 8,33 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để cho ra ethyl 2-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g). Hiệu suất 73% (ESI 316,1(M+H)⁺).

Bước 2: ethyl 2-(4-(2-(benzyloxycarbonylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của ethyl 2-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,6 g, 5,0 mmol), kali benzyll N-[2-(trifloboraly)etyl]carbamát (1,71 g, 6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (366 mg, 0,5 mmol) và Na_2CO_3 (1,06 g, 10 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và H_2O (10 mL) được khuấy ở $90^\circ C$ dưới N_2 khí quyển trong 4 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl 2-(4-(2-(benzyloxycarbonylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (700 mg). Hiệu suất 35% (ESI 415,1 (M+H)⁺).

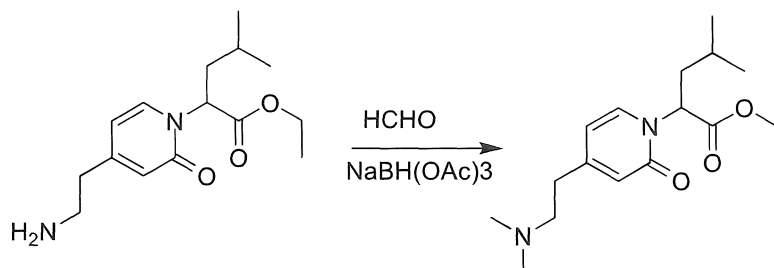
Bước 3: ethyl 2-(4-(2-aminoetyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Ethyl 2-(4-(2-(benzyloxycarbonylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (0,7 g, 1,7 mmol) được xử lý với TFA (10 mL) ở $50^\circ C$ trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40

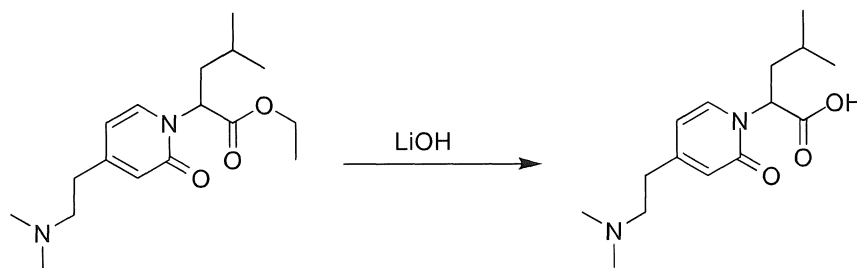
g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(4-(2-aminoethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu đỏ (0,4 g). Hiệu suất 84%. (ESI 281,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Bước 4: etyl 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung HCHO (37% trong H_2O , 1 mL) vào hỗn hợp của etyl 2-(4-(2-aminoethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (400 mg, 1,43 mmol) trong MeOH (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,21 g, 5,72 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (400 mg). Hiệu suất 91% (ESI 309,2($\text{M}+\text{H}^+$)).

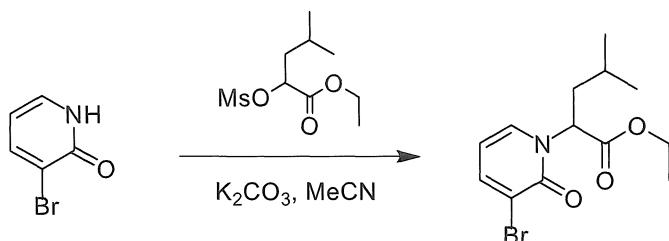
Bước 5: axit 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (400 mg, 1,3 mmol) được xử lý với LiOH- H_2O (218 mg, 5,2 mmol) trong MeOH (4 mL) và H_2O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để cho ra axit 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (310 mg). Hiệu suất 85% (ESI 281,2($\text{M}+\text{H}^+$)).

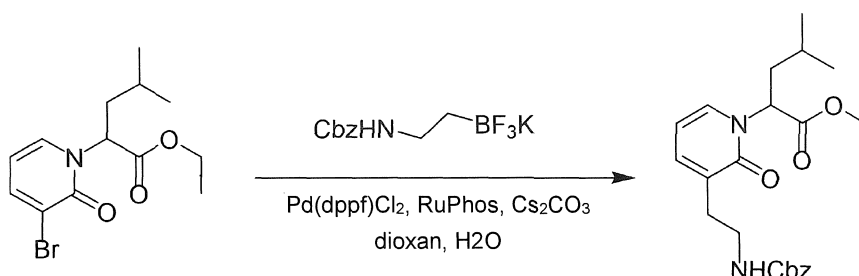
Điều chế axit 2-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: ethyl 2-(3-brom-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat



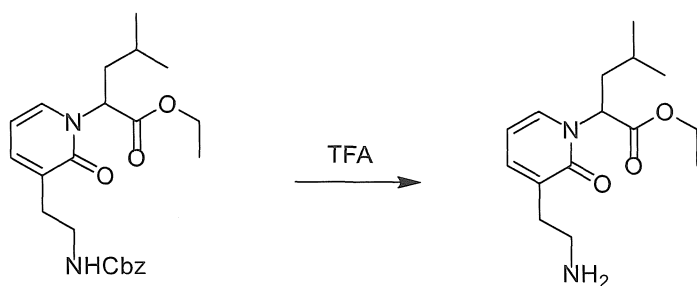
Hỗn hợp của 3-brompyridin-2(1*H*)-on (1 g, 5,78 mmol), K_2CO_3 (1,6 g, 11,56 mmol) và ethyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (1,65 g, 6,94 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl 2-(3-brom-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,6 g). Hiệu suất 88% (ESI 316,1($M+H$)⁺).

Bước 2: ethyl 2-(3-(2-(benzyloxycarbonylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat



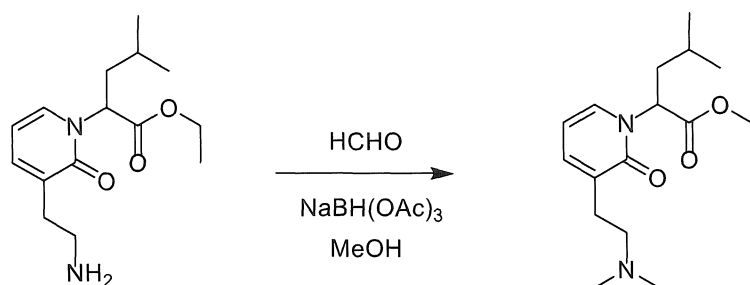
Hỗn hợp của ethyl 2-(3-brom-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat (1 g, 3,17 mmol), kali benzy *N*-[2-(trifloboryl)etyl]carbamate (1,08 g, 3,8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0,16 mmol), Cs_2CO_3 (2 g, 6,34 mmol) và RuPhos (144 mg, 0,32 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và H_2O (10 mL) được khuấy ở 110 °C trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để cho ra ethyl 2-(3-(2-(benzyloxycarbonylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,1 g). Hiệu suất 84% (ESI 415,2 ($M+H$)⁺).

Bước 3: ethyl 2-(3-(2-aminoetyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat



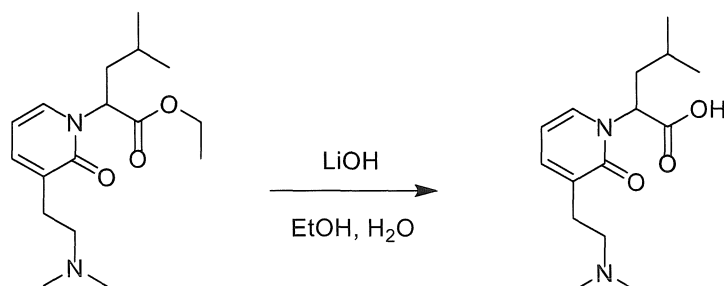
Etyl 2-(3-(2-(benzyloxycarbonylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (1,07 g, 2,58 mmol) được xử lý với TFA (20 mL) ở 50 °C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(3-(2-aminoetyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (0,6 g). Hiệu suất 83%. (ESI 281,2 (M+H)⁺).

Bước 4: etyl 2-(3-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung HCHO (37% trong H₂O, 1 mL) vào hỗn hợp của etyl 2-(3-(2-aminoetyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (600 mg, 2,14 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. NaBH(OAc)₃ (1,81 g, 8,56 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(3-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (600 mg). Hiệu suất 91% (ESI 309,2(M+H)⁺).

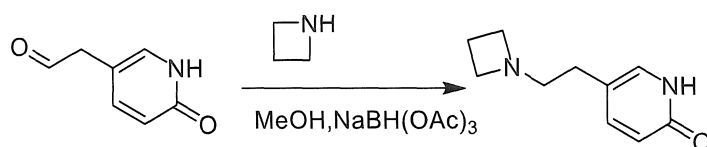
Bước 5: axit 2-(3-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (600 mg, 1,95 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (328 mg, 7,8 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với dung dịch nước HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để cho ra axit 2-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg). Hiệu suất 92% (ESI 281,2(M+H)⁺).

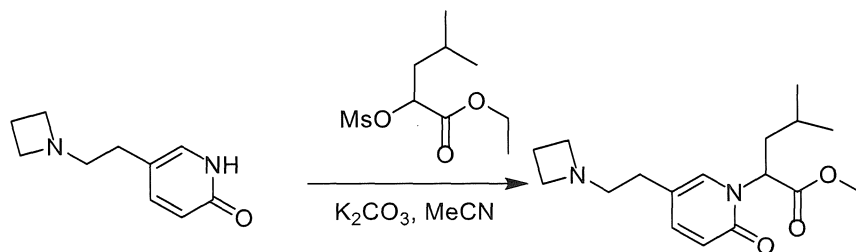
Điều chế axit 9: axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: 5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)pyridin-2(1H)-on



Hỗn hợp của methyl 2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)axetaldehyt (1,0 g, 7,29 mmol) và azetidin (416 mg, 7,30 mmol) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. NaBH(OAc)₃ (4,6 g, 21,9 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 2:1) để tạo ra 5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu vàng (800 mg). Hiệu suất 62% (ESI 179,1 (M+H)⁺).

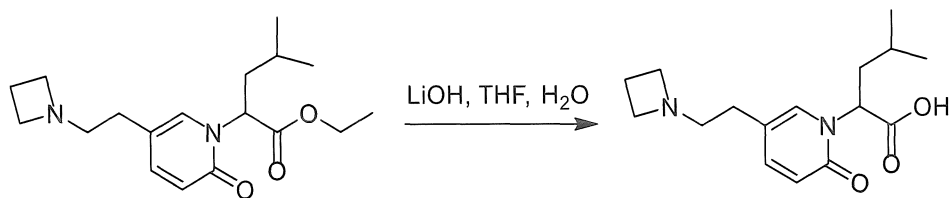
Bước 2: etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)pyridin-2(1H)-on (800 mg, 4,49 mmol), etyl 4-methyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (2,2 g, 6,74 mmol) và K₂CO₃ (1,8 g, 13,47 mmol) trong MeCN (40 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa với MeCN (5 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/80 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo

ra etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu (600 mg). Hiệu suất 42% (ESI 321,2 (M+H)⁺).

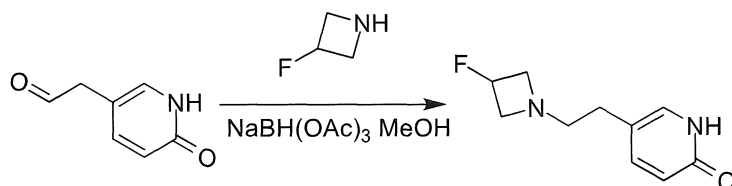
Bước 3: axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (600 mg, 1,88 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (394 mg, 9,40 mmol) trong THF (10 mL) và H₂O (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu đỏ (150 mg). Hiệu suất 27% (ESI 293,2 (M+H)⁺).

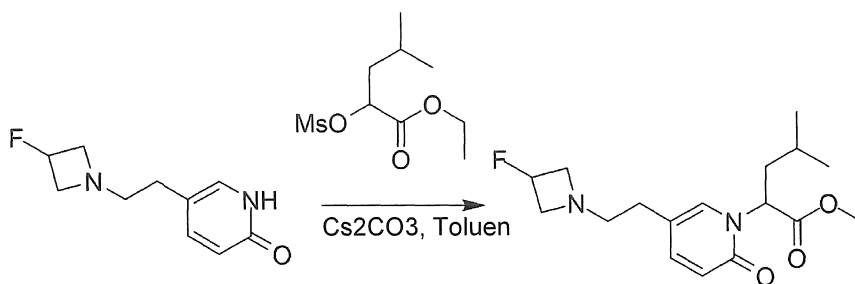
Điều chế axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: 5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)pyridin-2(1H)-on



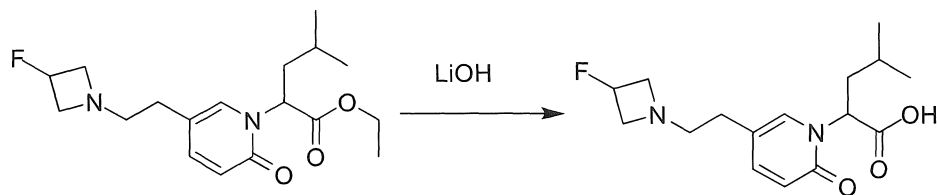
Hỗn hợp của 2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)axetaldehyt (1,5 g, 11 mmol), AcOH (0,8 g, 13,2 mmol) và 3-floazetidin hydroclorua (1,47 g, 13,2 mmol) trong MeOH (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. NaBH(OAc)₃ (4,66 g, 22 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra 5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu vàng (2 g, thô). (ESI 197,2 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)pyridin-2(1H)-on (1,9 g, 9,7 mmol), etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (3,45 g, 14,5 mmol) và Cs_2CO_3 (9,5 g, 29,1 mmol) trong toluen (40 mL) được khuấy 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (650 mg). Hiệu suất 20% (ESI 339,1($\text{M}+\text{H}$)⁺).

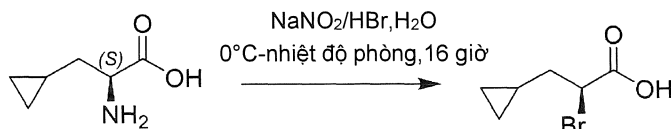
Bước 3: axit 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (650 mg, 1,92 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (322 mg, 7,68 mmol) trong MeOH (10 mL) và H₂O (2,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N, được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (350 mg). Hiệu suất 59% (ESI 311,2($\text{M}+\text{H}$)⁺).

Điều chế axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic

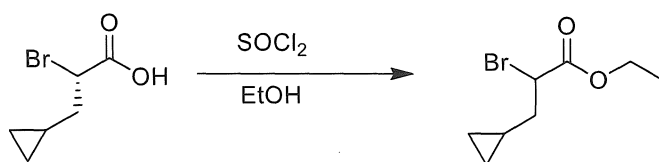
Bước 1: axit (S)-2-brom-3-xyclopropylpropanoic



Bổ sung HBr 40% (60 mL) vào dung dịch của axit (S)-2-amino-3-xyclopropylpropanoic (5,0 g, 38,7 mmol) trong H₂O (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10

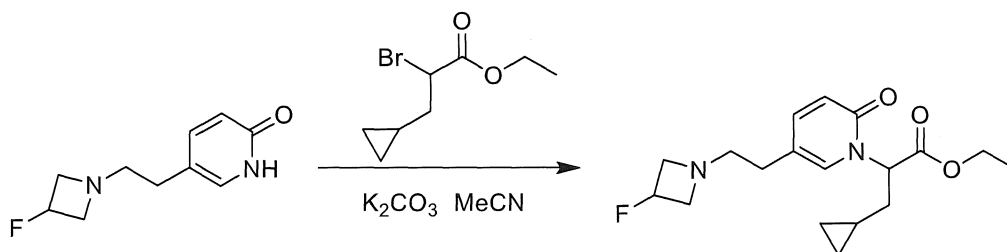
phút. Dung dịch của natri nitrit (4,5 g, 24 mmol) trong H₂O (10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 30 phút và được làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết với EtOAc (100 mL X 3). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL) và được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra axit (*S*)-2-brom-3-xyclopropylpropanoic dưới dạng dầu không màu được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (5,0 g). Hiệu suất 74% (ESI 194 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl (*S*)-2-brom-3-xyclopropylpropanoat



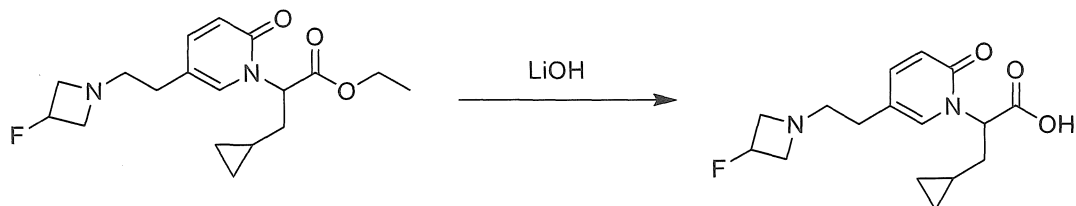
Bổ sung SOCl₂ (1,8 g, 15,6 mmol) vào dung dịch của axit (*S*)-2-brom-3-xyclopropylpropanoic (1 g, 5,2 mmol) trong EtOH (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra etyl 2-brom-3-xyclopropylpropanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. (ESI 221,0 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl 2-brom-3-xyclopropylpropanoat (800 mg, 3,64 mmol), 5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)pyridin-2(1H)-on (1,07 g, 5,46 mmol) và K₂CO₃ (1,5 g, 10,92 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở 80 °C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa với MeCN (10 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hòa: EtOAc 2:1) để tạo ra etyl 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (400 mg). Hiệu suất 32% (ESI 337,2 (M+H)⁺).

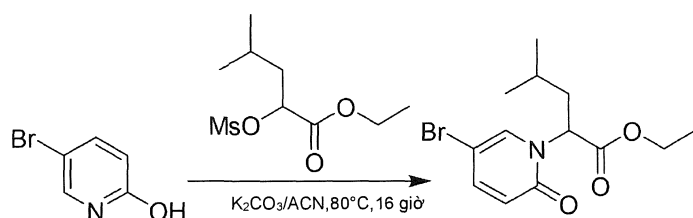
Bước 4: axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic



Etyl 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoat (400 mg, 1,20 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (201 mg, 4,80 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (310 mg). Hiệu suất 85% (ESI 309,15 (M+H)⁺).

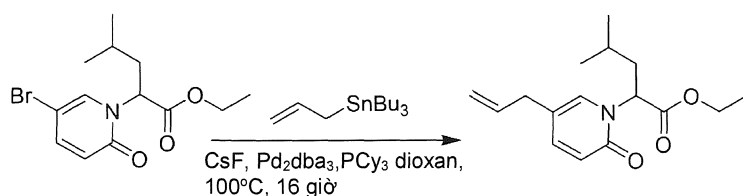
Điều chế axit 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của 5-brompyridin-2-ol (12,0 g, 69,0 mmol), K₂CO₃ (19,1 g, 138,0 mmol) và etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (18,5 g, 77,7 mmol) trong CH₃CN (230 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:2) để tạo ra etyl 2-(5-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (13,0 g). Hiệu suất 60% (ESI 316,0(M+H)⁺).

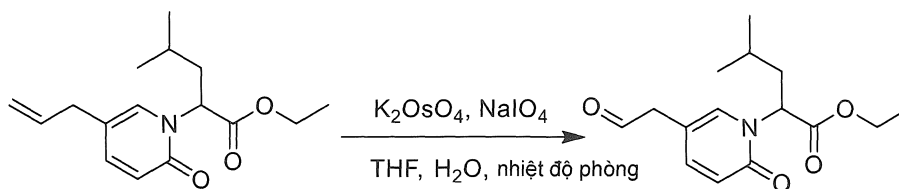
Bước 2: etyl 2-(5-allyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(5-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (13,0 g, 41,1

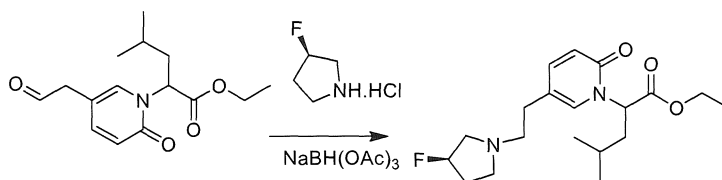
mmol), allyltributylstannan (14,9 g, 45,1 mmol), Pd₂dba₃ (1,8 g, 2,06 mmol), PCy₃ (1,1 g, 4,11 mmol) và CsF (12,5 g, 82,2 mmol) trong dioxan khan (50 mL) được khuấy dưới N₂ ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được dập tắt với dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL). Lớp nước được chiết với EtOAc (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 19:1) để tạo ra etyl 2-(5-allyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (7,1 g). Hiệu suất 62% (ESI 278,1 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat



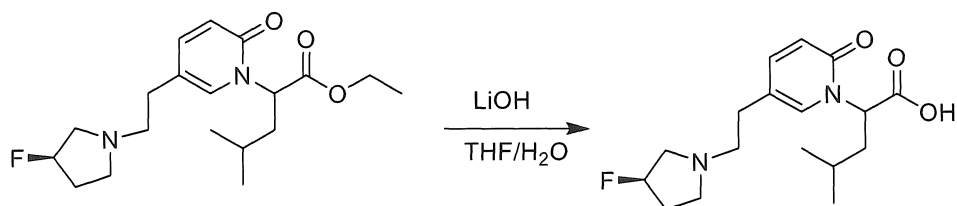
Bổ sung dung dịch của K₂OsO₄·2H₂O (94,0 mg, 0,26 mmol) trong H₂O (4 mL) vào dung dịch của etyl 2-(5-allyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat (7,1 g, 25,6 mmol) trong THF/H₂O (80 mL/30 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch của NaIO₄ (10,8 g, 51,2 mmol) trong H₂O (20 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 100 mL nước và được chiết với EtOAc (120 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (7,0 g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 280,3 (M+H)⁺).

Bước 4: etyl 2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung (*R*)-3-flopyrrolidin hydroclorua (2,7 g, 25,0 mmol) vào hỗn hợp của etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat (7,0 g, 25,0 mmol) trong DCE (70 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 30 phút. Sau đó NaBH(OAc)₃ (10,6 g, 50,0

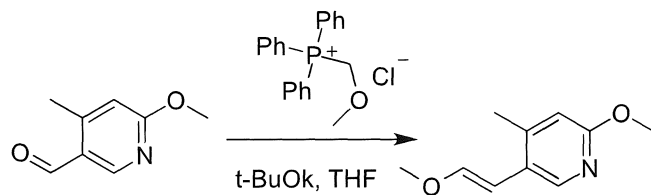
mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 19:1) để cho ra hợp chất ethyl 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,3 g) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 15% (ESI 353,2 (M+H)⁺).
 Bước 5: axit 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Ethyl 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,3 g, 3,69 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (775,0 mg, 18,4 mmol) trong MeOH (12 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. MeOH được loại bỏ trong chân không, được axit hóa với HCl 1N đến pH = 5. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,03 g). Hiệu suất 86% (ESI 325,1 (M+H)⁺).

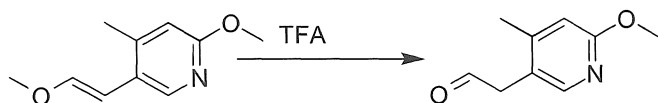
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: (E)-2-methoxy-5-(2-methoxyvinyl)-4-methylpyridin



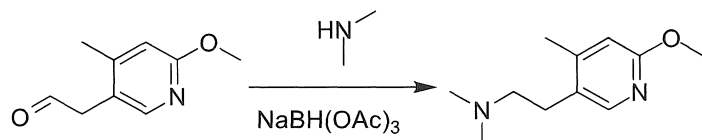
Hỗn hợp của (methoxymethyl)triphenyl phosphoni clorua (8,5 g, 24,8 mmol) và t-BuOK (4,6 g, 41,3 mmol) trong THF (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. 6-methoxy-4-metylnicotinaldehyt (2,5 g, 16,5 mmol) trong 10 mL THF được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 40 mL nước và được chiết với EtOAc (50 mL x 2). Pha hữu cơ được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (E)-2-methoxy-5-(2-methoxyvinyl)-4-methylpyridin dưới dạng dầu không màu (1,8 g). Hiệu suất 61% (ESI 180,1(M+H)⁺).

Bước 2: 2-(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)axetaldehyt



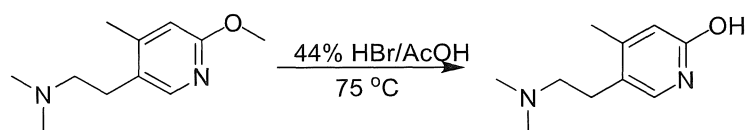
(E)-2-methoxy-5-(2-methoxyvinyl)-4-methylpyridin (1,8 g, 10 mmol) được xử lý với TFA (20 mL) ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra 2-(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)axetaldehyt dưới dạng dầu màu đỏ (1,5 g, thô) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 166,1 (M+H)⁺).

Bước 3: 2-(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)-N,N-dimetyletanamin



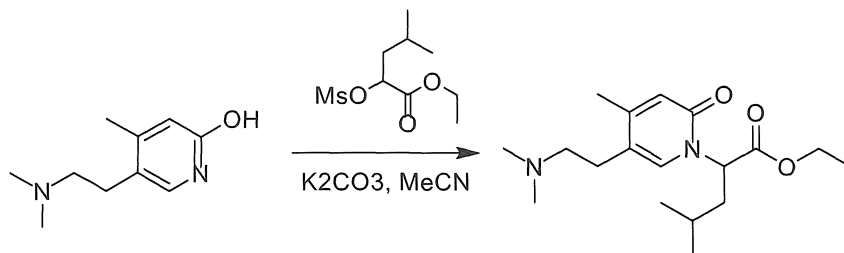
Hỗn hợp của 2-(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)axetaldehyt (1,45 g, 8,78 mmol), dimetylamin (2M trong THF, 17,5 mL, 35,72 mmol) và AcOH (0,8 g, 13,2 mmol) trong DCE (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. NaBH(OAc)₃ (3,71 g, 17,5 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra 2-(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)-N,N-dimetyletanamin dưới dạng dầu màu vàng (850 mg). Hiệu suất 50% (ESI 195,1(M+H)⁺).

Bước 4: 5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-methylpyridin-2-ol



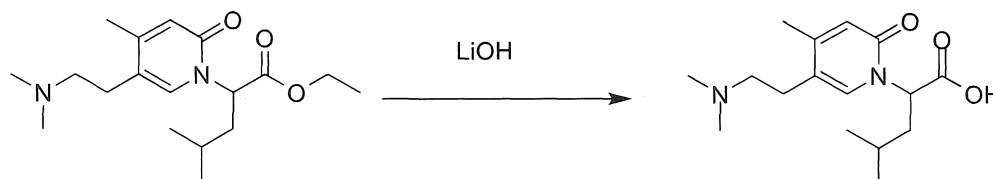
Hỗn hợp của 2-(6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)-N,N-dimetyletylamin (850 mg, 4,38 mmol) trong HBr/AcOH (20 mL) được gia nhiệt ở 75°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra 5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-methylpyridin-2-ol dưới dạng chất rắn màu đỏ (650 mg). Hiệu suất 82% (ESI 181,1 (M+H)⁺).

Bước 5: etyl 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methylpyridin-2-ol (650 g, 3,6 mmol), ethyl 4-methyl-2-(methylsulfonyloxy)pentanoat (1,71 g, 7,2 mmol) và K_2CO_3 (1,49 g, 10,8 mmol) trong MeCN (20 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước 10 mM NH_4HCO_3 , B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (500 mg). Hiệu suất 43% (ESI 323,2(M+H)⁺).

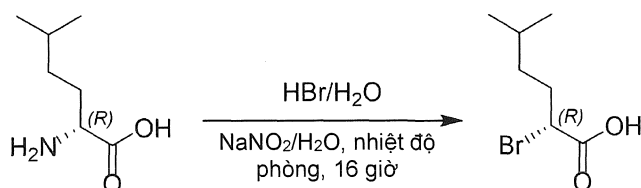
Bước 6: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (500 mg, 1,55 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (260 mg, 6,2 mmol) trong MeOH (10 mL) và H₂O (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (420 mg). Hiệu suất 92% (ESI 295,2(M+H)⁺).

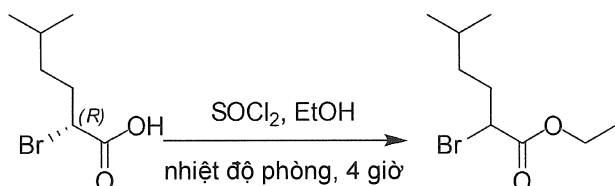
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoic

Bước 1: axit (R)-2-brom-5-methylhexanoic



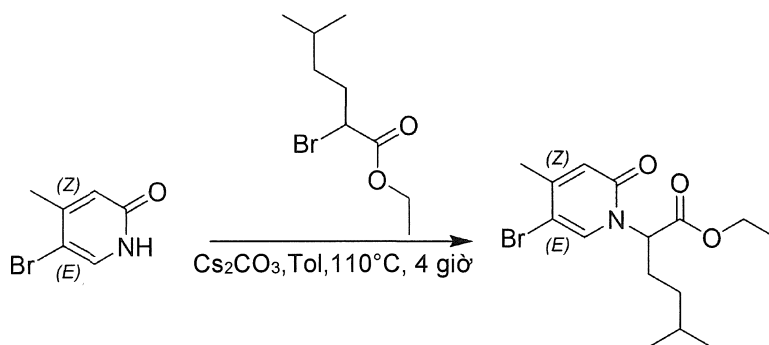
Bổ sung dung dịch của NaNO_2 (17 g, 248 mmol) trong H_2O (15 mL) nhỏ giọt vào hỗn hợp của axit (R)-2-amino-5-methylhexanoic (30 g, 207 mmol) trong HBr 40% (200 mL) và H_2O (200 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (200 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô đặc trong chân không để tạo ra axit (R)-2-brom-5-methylhexanoic dưới dạng dầu màu vàng (30 g). Hiệu suất 70% ($\text{ESI } 211,1(\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 2: etyl 2-brom-5-methylhexanoat



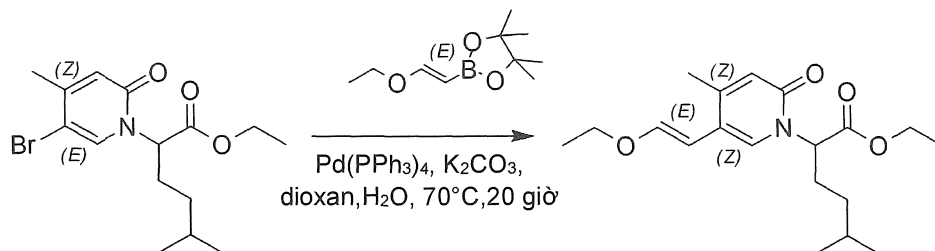
Bổ sung SOCl_2 (86 g, 720 mmol) vào hỗn hợp của axit (R)-2-brom-5-methylhexanoic (30 g, 144 mmol) trong EtOH (200 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra etyl 2-brom-5-methylhexanoat dưới dạng dầu không màu (35 g, thô). ($\text{ESI } 239,1 (\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 3: etyl 2-(5-brom-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat



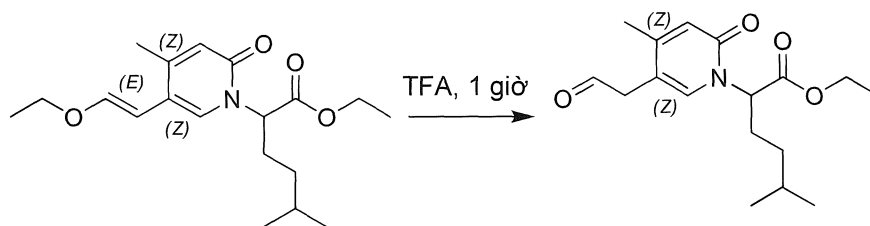
Hỗn hợp của 5-brom-4-methylpyridin-2(1H)-on (8 g, 42,78 mmol), Cs_2CO_3 (27,9 g, 85,56 mmol) và etyl 2-brom-5-methylhexanoat (15 g, 64,17 mmol) trong toluen (160 mL) được khuấy ở 110°C trong 4 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat dưới dạng dầu không màu (6,5 g). Hiệu suất 44% ($\text{ESI } 346,1(\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 4: (E)-etyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat



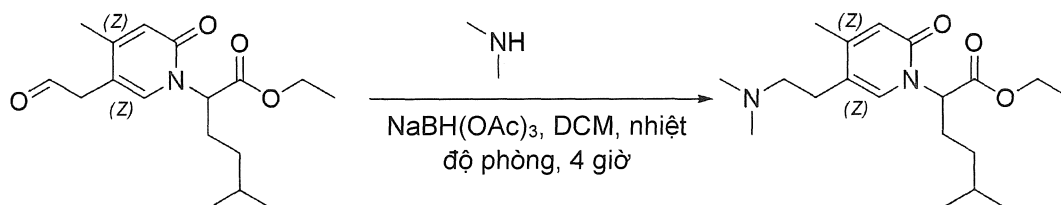
Hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat (5,4 g, 15,7 mmol), (E)-2-(2-ethoxyvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (6,22 g, 31,4 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (912 mg, 0,79 mmol) và K_2CO_3 (4,33 g, 31,4 mmol) trong 1,4-dioxan (70 mL) và nước (7 mL) được khuấy ở 70°C dưới N_2 trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 100 mL nước, được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (150 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra (E)-ethyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat (3,8 g) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất 72% (ESI 336,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Bước 5: ethyl 5-methyl-2-(4-methyl-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)hexanoat



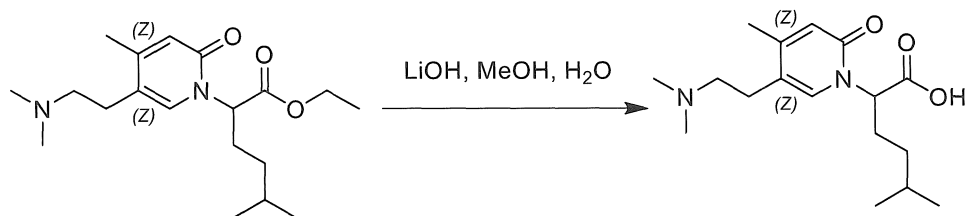
(E)-ethyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat (3,8 g, 11,34 mmol) được xử lý với TFA (40 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc) để tạo ra ethyl 5-methyl-2-(4-methyl-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)hexanoat dưới dạng dầu không màu (2 g). Hiệu suất 57% (ESI 308,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Bước 6: ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat



Bổ sung dimethylamin (2 M) (6,5 mL, 13,02 mmol) vào hỗn hợp của ethyl 5-metyl-2-(4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)hexanoat (2 g, 6,51 mmol) trong DCM (30 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sau đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,76 g, 13,02 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat dưới dạng dầu không màu (1,4 g). Hiệu suất 64% ($\text{ESI } 337,3 (\text{M}+\text{H})^+$).

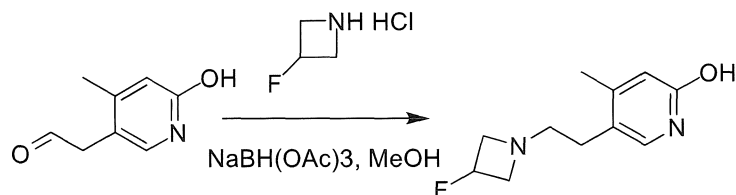
Bước 7: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoic



Ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat (1,4 g, 4,17 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (700 mg, 16,68 mmol) trong MeOH (20 mL) và H_2O (4 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1 N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoic (900 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất 70% ($\text{ESI } 309,2(\text{M}+\text{H})^+$).

Điều chế axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

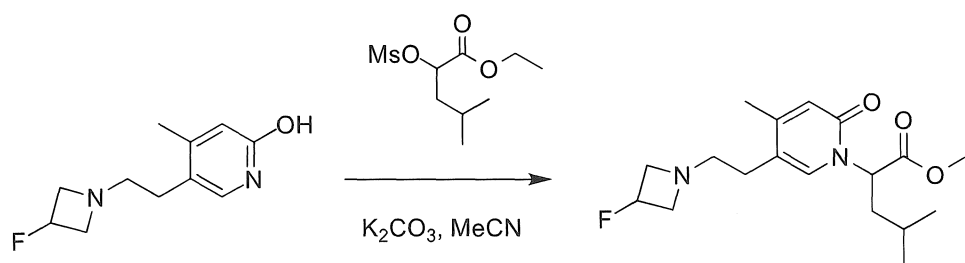
Bước 1: 5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-4-methylpyridin-2-ol



Hỗn hợp của 2-(6-hydroxy-4-methylpyridin-3-yl)axetaldehyt (2 g, 13,2 mmol), 3-floazetidin hydroclorua (2,2 g, 19,8 mmol) trong MeOH (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ

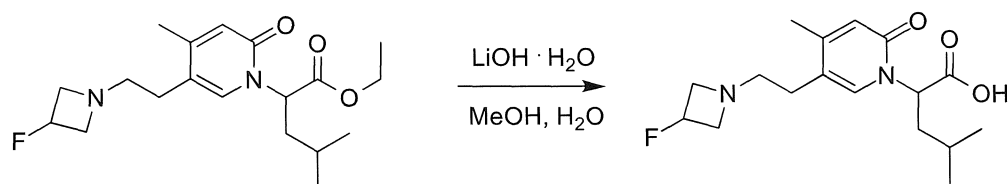
phòng trong 30 phút. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,6 g, 26,4 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 2:1) để tạo ra 5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methylpyridin-2-ol dưới dạng dầu màu vàng (1 g). Hiệu suất 36% ($\text{ESI } 211,1(\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 2: etyl 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của methyl 5-(2-(dimethylamino)etyl)pyridin-2(1H)-on (1 g, 4,76 mmol), etyl 4-methyl-2-(methylsulfonyloxy)pentanoat (1,36 g, 5,71 mmol) và K_2CO_3 (1,97 g, 14,28 mmol) trong MeCN (20 mL) được khuấy ở 85°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 1:2) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg). Hiệu suất 30% ($\text{ESI } 353,2(\text{M}+\text{H})^+$).

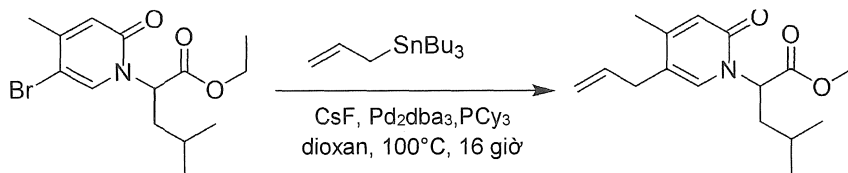
Bước 3: axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (500 mg, 1,42 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (298 mg, 7,1 mmol) trong MeOH (10 mL) và H_2O (2,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N, được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để cho ra axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (360 mg). Hiệu suất 78% ($\text{ESI } 325,1(\text{M}+\text{H})^+$).

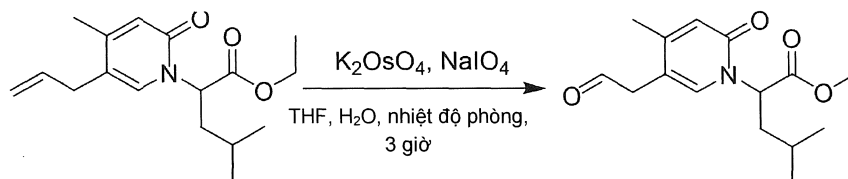
Điều chế axit 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-allyl-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



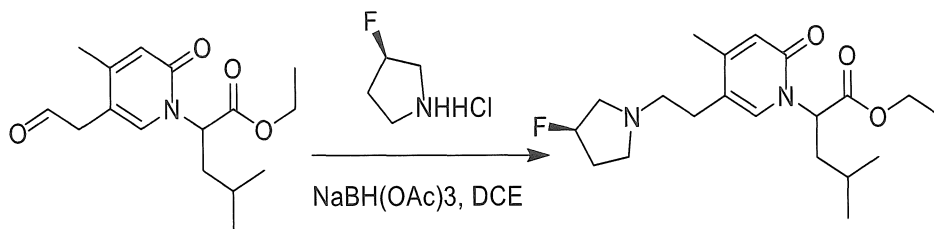
Hỗn hợp của etyl 2-(5-brom-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (2,9 g, 8,78 mmol), allyltributylstannan (3,5 g, 10,54 mmol), Pd₂dba₃ (402 mg, 0,44 mmol), PCy₃ (247 mg, 0,88 mmol) và CsF (2,7 g, 17,56 mmol) trong dioxan khan (100 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và được rửa với dioxan (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 3:1) để tạo ra etyl 2-(5-allyl-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g). Hiệu suất 60% (ESI 292 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl 4-metyl-2-(4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



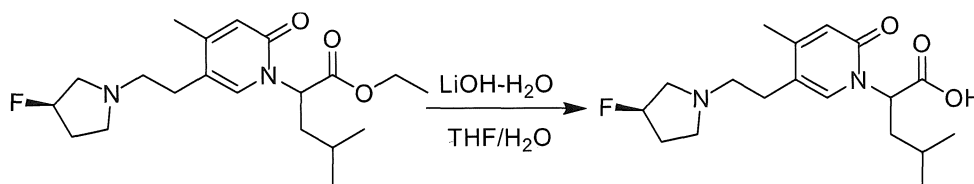
Bổ sung dung dịch của K₂OsO₄·2H₂O (20 mg, 0,055 mmol) trong H₂O (1 mL) nhỏ giọt vào dung dịch của etyl 2-(5-allyl-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (1,6 g, 5,49 mmol) trong THF/H₂O (20 mL/10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch của NaIO₄ (2,3 g, 10,98 mmol) trong H₂O (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (40 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra etyl 4-metyl-2-(4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu nâu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 294 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của ethyl 4-metyl-2-(4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (950 mg, 3,24 mmol) và (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua (814 mg, 6,48 mmol) trong DCE (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,1 g, 9,72 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/ NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (550 mg). Hiệu suất 46% ($\text{ESI } 367 (\text{M}+\text{H})^+$).

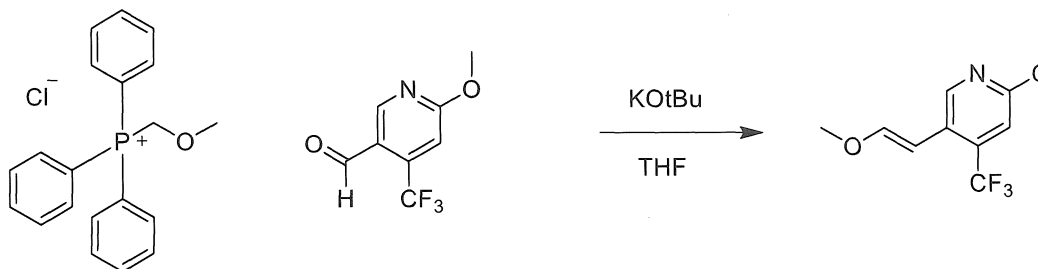
Bước 4: axit 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (550 mg, 1,50 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (120 mg, 4,50 mmol) trong THF (6 mL) và nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được axit hóa với HCl 1N đến pH = 8. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/ NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (270 mg). Hiệu suất 53% ($\text{ESI } 339 (\text{M}+\text{H})^+$).

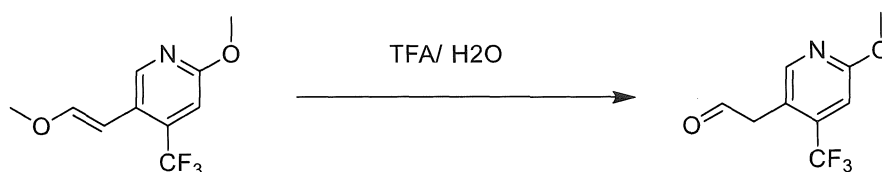
Điều chế axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: (E)-2-methoxy-5-(2-methoxyvinyl)-4-(triflometyl)pyridin



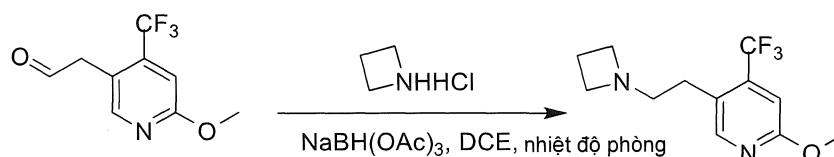
Bổ sung kali tert-butoxide (376 mg, 3,35 mmol) vào dung dịch của (methoxymethyl)triphenylphosphoni clorua (1,0 g, 2,95 mmol) trong THF (13,406 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C, dung dịch của 6-methoxy-4-(triflometyl)nicotinaldehyt (550 mg, 2,68 mmol) trong THF (6,5 mL) được bổ sung. Phản ứng được phép khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và được dập tắt với dung dịch NH₄Cl. Hỗn hợp được chiết (EtOAc x 3), được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-100 Etyl axetat: Hexan) để tạo ra (E)-2-methoxy-5-(2-methoxyvinyl)-4-(triflometyl)pyridin (450 mg). Hiệu suất 72% (ESI 234,2 (M+H)⁺).

Bước 2: 2-(6-methoxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)axetaldehyt



Bổ sung TFA (0,595 mL, 7,72 mmol) và nước (0,591 mL, 32,8 mmol) vào dung dịch của (E)-2-methoxy-5-(2-methoxyvinyl)-4-(triflometyl)pyridin (450 mg, 1,930 mmol) trong DCM (29,689 mL). Phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở 45 °C. Phản ứng được pha loãng với DCM và được dập tắt với NaHCO₃. Hỗn hợp được rửa với nước, được làm khô với Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 2-(6-methoxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)axetaldehyt (343 mgs) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 81% (ESI 220,18 (M+H)⁺).

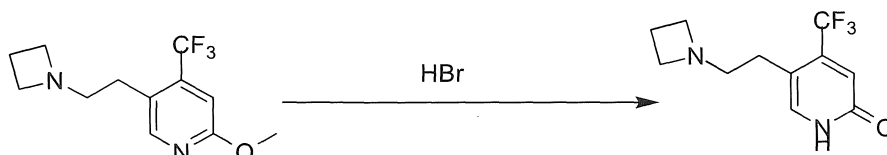
Bước 3: 5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-methoxy-4-(triflometyl)pyridin



Bổ sung azetidin hydroclorua (3,4 g, 36,2 mmol) vào dung dịch của 2-(6-methoxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)axetaldehyt (4 g, 18,1 mmol) trong DCE (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. NaBH(OAc)₃ (7,7 g, 36,2 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

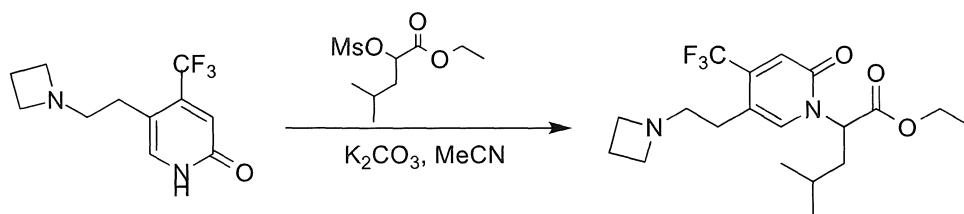
dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (20 mL) và được lọc. Phần lọc được cô đặc *trong chân không* và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/80 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra 5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-methoxy-4-(triflometyl)pyridin dưới dạng dầu màu vàng (3 g). Hiệu suất 63% (ESI 261,2(M+H)⁺).

Bước 4: 5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on



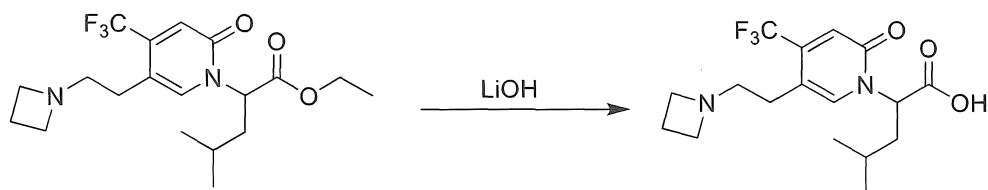
Hỗn hợp của 5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-methoxy-4-(triflometyl)pyridin (2,95 g, 11,3 mmol) trong HBr/AcOH (20 mL) được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/80 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra 5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on dưới dạng dầu màu vàng (710 mg). Hiệu suất 25% (ESI 247,1(M+H)⁺).

Bước 5: etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (1,1 g, 4,4 mmol) và K₂CO₃ (1,2 g, 8,7 mmol) vào dung dịch của 5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (710 mg, 2,9 mmol) trong MeCN (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (500 mg). Hiệu suất 44% (ESI 389,2(M+H)⁺).

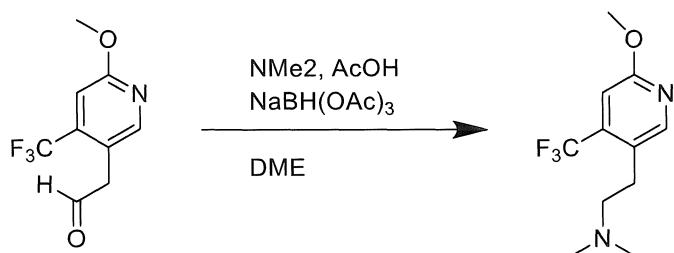
Bước 6: axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (500 mg, 1,3 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (270 mg, 6,5 mmol) trong EtOH (5 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với 2 N HCl và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng dầu màu vàng (410 mg). Hiệu suất 88% (ESI 361,2(M+H)⁺).

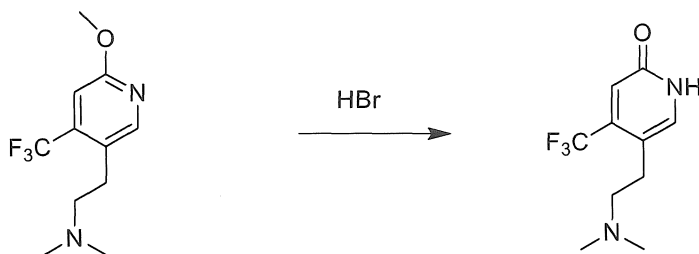
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: 2-(6-methoxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin



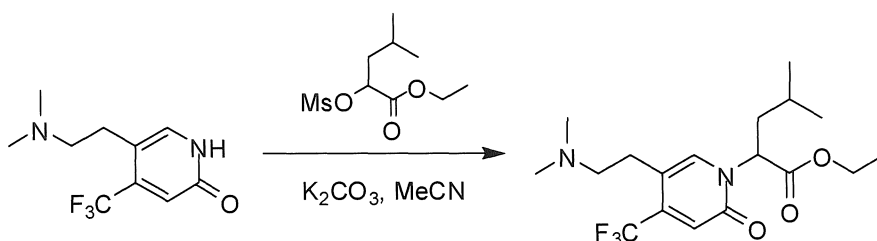
Bổ sung dimethylamin (3,9 mL, 7,8 mmol) và axit axetic (0,05 mL, 0,78 mmol) vào dung dịch của 2-(6-methoxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)axetaldehyt (0,34 g, 1,6 mmol) trong DCE (7,8 mL) và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung natri triaxetoxymorohydrua (0,6 g, 3,1 mmol) vào dung dịch. Phản ứng được phép khuấy trong 12 giờ sau đó được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM 0 -35% (TEA 1%):MeOH 0-30%) để tạo ra 2-(6-methoxy-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin (305 mg). Hiệu suất 79% (ESI 249,27 (M+H)⁺).

Bước 2: 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-on



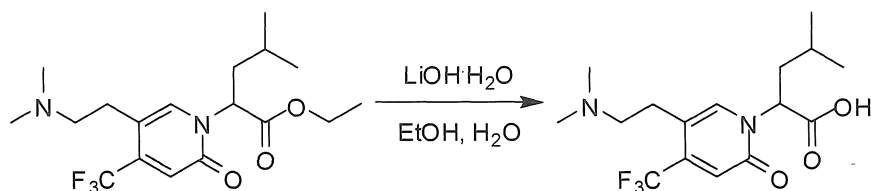
HBr (33% trong axit axetic) (4,04 mL, 24,57 mmol) được bổ sung vào 2-(6-methoxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin (0,305 g, 1,229 mmol) và được gia nhiệt đến 75 °C trong bình áp suất. Sau 4 giờ, dung môi được loại bỏ và phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-25% DCM:MeOH với 1% TEA làm chất điều chỉnh) để tạo ra 5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (219 mg). Hiệu suất 76% (ESI 235,15 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,37 (m, 6H)

Bước 3: etyl 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của 5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (685 mg, 2,92 mmol), K₂CO₃ (1,60 g, 11,55 mmol) và etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (1,60 g, 6,70 mmol) trong CH₃CN (60 mL) được khuấy ở 85°C qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 2:1) để cho ra etyl 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu nâu (390 mg). Hiệu suất 35% (ESI 377,2 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (dd, *J* = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

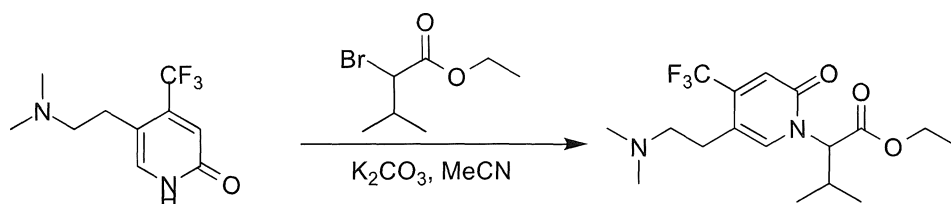
Bước 4: axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (390 mg, 1,0 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (435 mg, 10,36 mmol) trong EtOH (10 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với dung dịch nước HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cột silica gel (MeOH: EtOAc 1:2) để cho ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng dầu (358 mg). Hiệu suất 99% (ESI 349,1 (M+H)⁺).

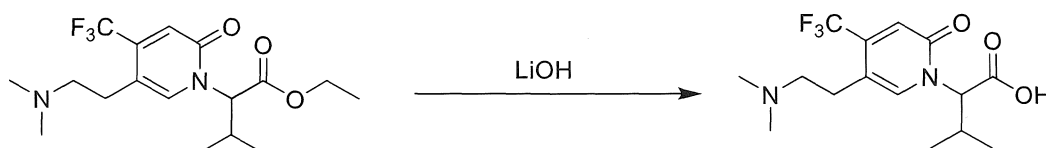
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylbutanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylbutanoat



Bổ sung etyl 2-brom-3-metylbutanoat (4,3 g, 20,4 mmol) và K₂CO₃ (2,8 g, 20,4 mmol) vào dung dịch của 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-on (2,4 g, 10,2 mmol) trong MeCN (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylbutanoat dưới dạng dầu màu vàng (2,6 g). Hiệu suất 69% (ESI 363,2(M+H)⁺).

Bước 2: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylbutanoic

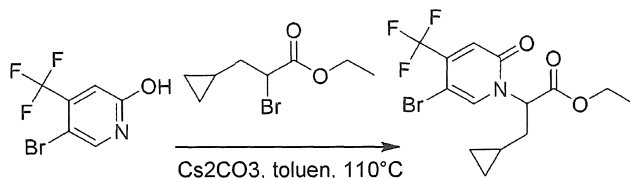


Etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-

methylbutanoat (2,6 g, 7,1 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (1,47 g, 35 mmol) trong EtOH (15 mL) và nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với HCl 2 N, được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylbutanoic dưới dạng dầu màu vàng (1,8 g). Hiệu suất 75% (ESI 335,2(M+H)⁺).

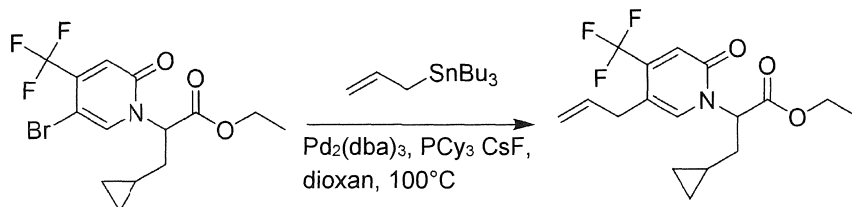
Điều chế axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)propanoic

Bước 1: etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat



Hỗn hợp của 5-brom-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (2,5 g, 10,33 mmol), Cs₂CO₃ (6,7 g, 20,66 mmol) và etyl 2-brom-3-xyclopropylpropanoat (3,4 g, 15,50 mmol) trong toluen (100 mL) được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat dưới dạng dầu không màu (1,5 g). Hiệu suất 38% (ESI 384,0 (M+H)⁺).

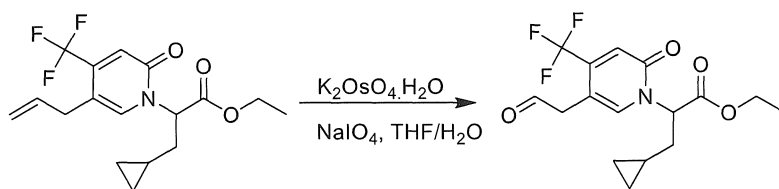
Bước 2: etyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat



Bổ sung Pd₂dba₃ (348 mg, 0,30 mmol), PCy₃ (168 mg, 0,60 mmol), CsF (1,8 g, 12,04 mmol) vào dung dịch của etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat (2,3 g, 6,02 mmol) và allyltributylstannan (2,4 g, 7,22 mmol) dưới khí quyển nitơ trong dioxan (50 mL) và khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL) và EtOAc

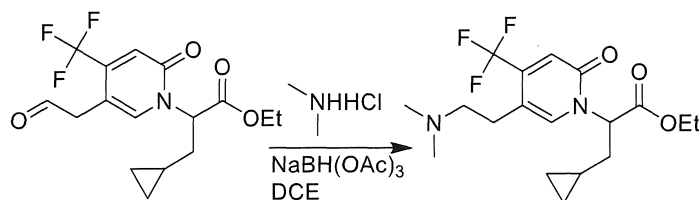
(100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và lớp nước được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phân sớt lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra ethyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-xyclopropylpropanoat dưới dạng dầu không màu (1,5 g). Hiệu suất 72% (ESI 344,0 (M+H)⁺).

Bước 3: ethyl 3-xyclopropyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của K₂OsO₄·2H₂O (16,0 mg, 0,0437 mmol) trong H₂O (3 mL) vào dung dịch của ethyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-xyclopropylpropanoat (1,5 g, 4,37 mmol) trong THF/H₂O (20 mL/20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch của NaIO₄ (1,8 g, 8,74 mmol) trong H₂O (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ nữa. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (40 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl 3-xyclopropyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (1,5 g, thô). (ESI 346,1 (M+H)⁺).

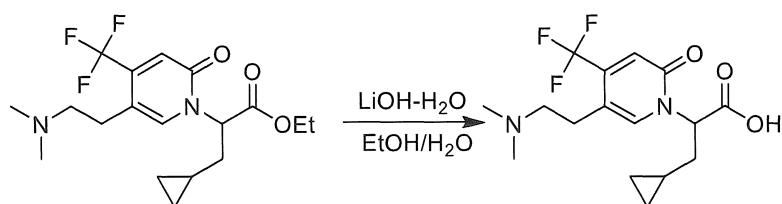
Bước 4: ethyl 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat



Bổ sung dimetylamin hydroclorua (708 mg, 8,68 mmol) vào hỗn hợp của ethyl 3-xyclopropyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat (1,5 g, 4,34 mmol) trong DCE (20 mL) ở 25 °C và khuấy trong 1 giờ. NaBH(OAc)₃ (2,8 g,

13,02 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra ethyl 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (400 mg) Hiệu suất 25% (ESI 375,1 [M+H]⁺).

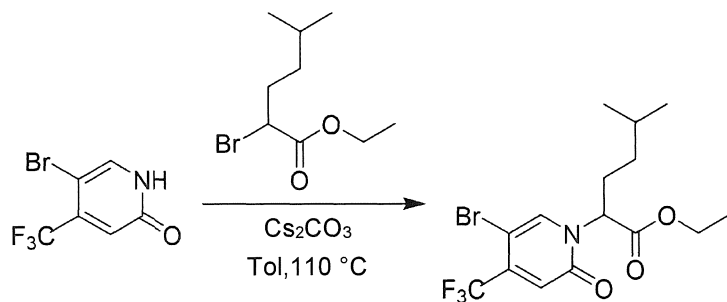
Bước 5: axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoic



Ethyl 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat (400 mg, 1,07 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (224 mg, 5,35 mmol) trong EtOH (5 mL) và nước (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được axit hóa với HCl 1N đến pH 5~6 và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước/NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (150 mg). Hiệu suất 41% (ESI 347,0 (M+H)⁺).

Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanoic

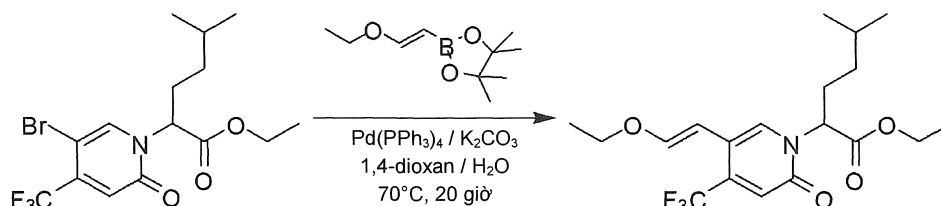
Bước 1: ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanoat



Hỗn hợp của 5-brom-2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin (6,00 g, 24,79 mmol), ethyl 2-brom-5-methylhexanoat (8,82 g, 37,19 mmol) và Cs₂CO₃ (24,24 g, 74,38 mmol) trong toluen khan (120 mL) được gia nhiệt ở 110 °C dưới khí quyển nitơ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete

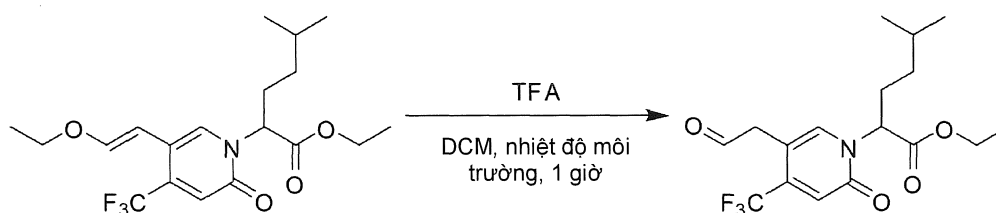
dầu hỏa: EtOAc 23:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanoat dưới dạng dầu màu nâu (5,9 g). Hiệu suất 59%. (ESI 400,0 (M+H)⁺, ESI 422,0 (M+Na)⁺).

Bước 2: (E)-etyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanoat



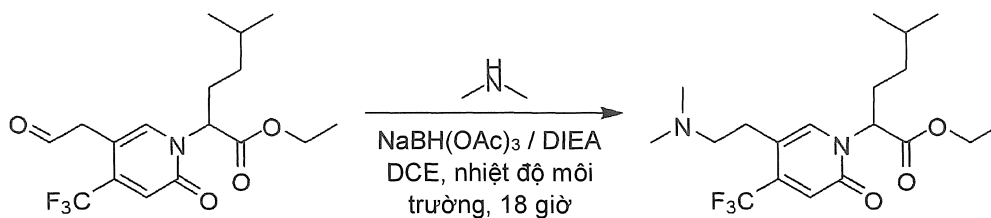
Hỗn hợp của etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanoat (5,56 g, 13,97 mmol), este của pinacol với axit (E)-1-ethoxyeten-2-boronic (4,15 g, 20,95 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,42 g, 2,10 mmol) và K₂CO₃ (5,79 g, 41,91 mmol) trong đồng dung môi của 1,4-dioxan khan (140 mL) và nước (14 mL) được gia nhiệt ở 70 °C dưới khí quyển nitơ trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 10:1) để tạo ra (E)-etyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanoat dưới dạng dầu màu nâu (3,4 g). Hiệu suất 63%. (ESI 390,1 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl 5-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)hexanoat



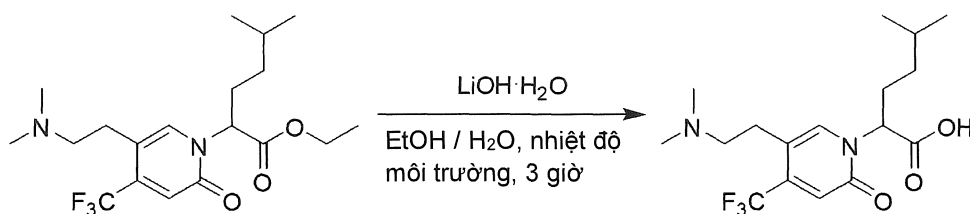
Axit trifloaxetic (32 mL, 430,80 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy của (E)-etyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanoat (5,2 g, 13,35 mmol) trong DCM (64 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra etyl 5-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)hexanoat dưới dạng dầu màu nâu (5,2 g, thô). (ESI 362,1 (M+H)⁺).

Bước 4: etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanoat



Hỗn hợp của ethyl 5-methyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)hexanoat (1,6 g, 4,45 mmol) và dimethylamin (60 mL, 2M trong THF, 120 mmol) trong 1,2-dicloetan (43 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Natri triaxetoxiborohydrua (14,91 g, 70,34 mmol) được bổ sung trong một phần và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 3:1) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat dưới dạng dầu màu nâu (1,2 g). Hiệu suất 72%. (ESI 391,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

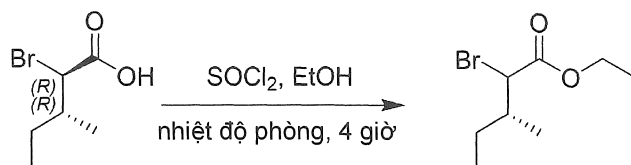
Bước 5: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoic



Ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoat (925 mg, 2,37 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (298 mg, 7,11 mmol) trong EtOH (10 mL) và H_2O (0,7 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~80%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanoic dưới dạng chất rắn màu vàng (617 mg). Hiệu suất 72% (ESI 363,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

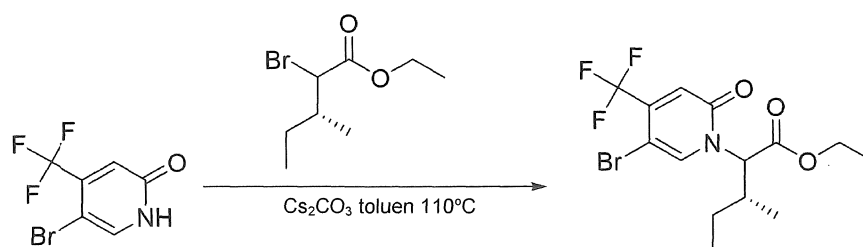
Điều chế axit (3R)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoic

Bước 1: ethyl (3R)-2-brom-3-methylpentanoat



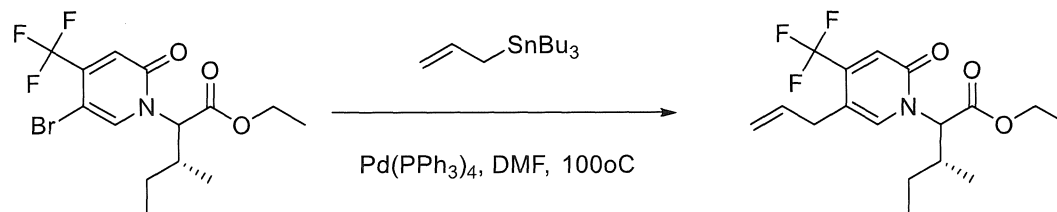
Bổ sung SOCl_2 (6,1 g, 51,2 mmol) vào hỗn hợp của axit (2R,3R)-2-brom-3-methylpentanoic (5 g, 25,6 mmol) trong EtOH (50 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra ethyl (3R)-2-brom-3-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (5,3, thô). (ESI 223 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Bước 2: ethyl (3R)-2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat



Bổ sung Cs_2CO_3 (5,38 g, 16,58 mmol) vào dung dịch được khuấy của 5-brom-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (3,50 g, 14,52 mmol) và ethyl (3R)-2-brom-3-methylpentanoat (3,54 g, 15,97 mmol) trong toluen (50 mL) và khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc và được rửa với 20 mL EtOAc. Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 20:1) để tạo ra ethyl (3R)-2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,2 g). Hiệu suất 40% (ESI 384,0($\text{M}+\text{H}^+$)).

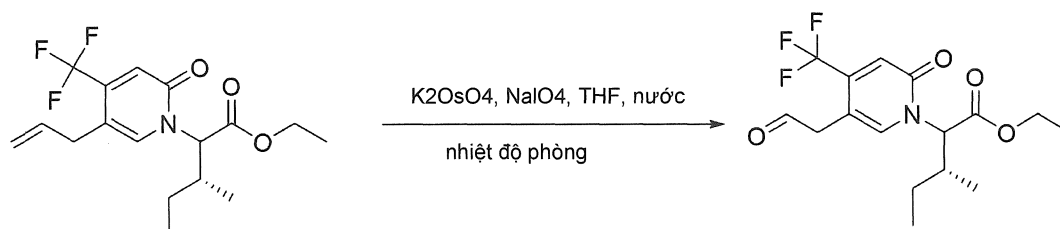
Bước 3: ethyl (3R)-2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,67 g, 0,58 mmol) vào dung dịch của ethyl (3R)-2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat (2,2 g, 5,74 mmol) và allyltributylstannan (2,28 g, 6,89 mmol) dưới N_2 khí quyển trong DMF (15 mL) và khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được pha loãng với 50 mL EtOAc, được rót vào trong dung dịch nước 20%. KF

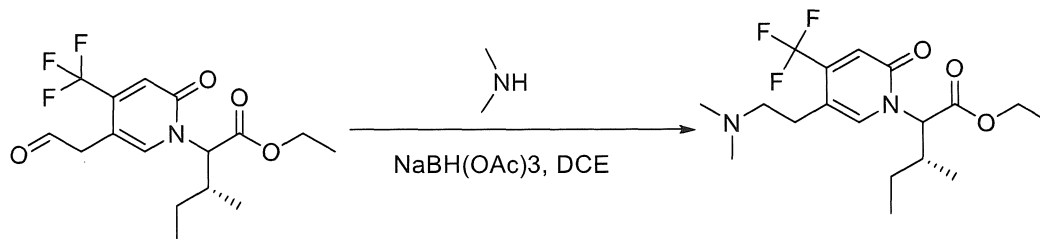
(100 mL), được khuấy ở 20°C trong 1 giờ và sau đó được lọc và được rửa với 100 mL EtOAc. Phân lọc được chiết với EA (100 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 20:1) để tạo ra etyl (3R)-2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (1,51 g). Hiệu suất 76% (ESI 346(M+H)⁺).

Bước 4: etyl (3R)-3-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Bổ sung K₂OsO₄·2H₂O (130 mg, 0,345 mmol) vào hỗn hợp của etyl (3R)-2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat (1,51 g, 4,36 mmol) trong THF (15 mL) và H₂O (10 mL) ở 0 °C và khuấy ở 0 °C trong 5 phút. Sau đó dung dịch của NaIO₄ (2,80 g, 13,08 mmol) trong H₂O (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt và được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ và sau đó ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa (50 mL) và hỗn hợp được chiết với EA (60 mL x 3). Các phần hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (30 mL x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo sản phẩm thô etyl (3R)-3-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (1,5 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng. (ESI 348(M+H)⁺).

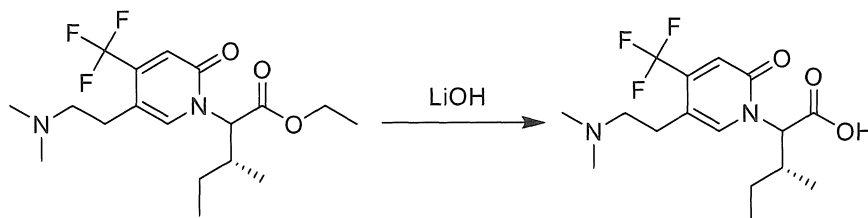
Bước 5: etyl (3R)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat



Bổ sung dimetylamin hydroclorua (700 mg, 8,62 mmol) vào hỗn hợp của etyl (3R)-3-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (1 g, 2,87 mmol) trong DCE (10 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 10 phút. Sau đó

NaBH(OAc)₃ (1,22 g, 5,74 mmol) được bổ sung và khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra etyl (3R)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (550 mg). Hiệu suất 51% (ESI 377 (M+H)⁺).

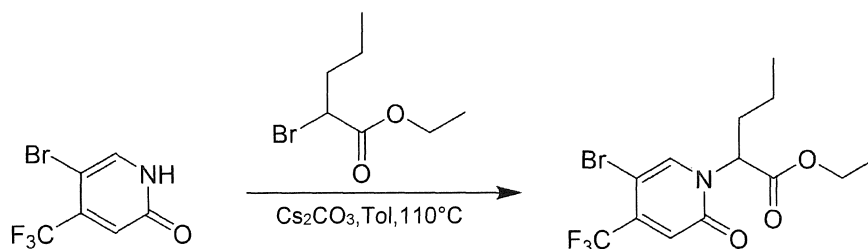
Bước 6: axit (3R)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoic



Etyl (3R)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat (550 mg, 1,46 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (240 mg, 5,84 mmol) trong MeOH (5 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. MeOH được loại bỏ và nguyên liệu nước được axit hóa với HCl 1N đến pH 4. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit (3R)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoic dưới dạng dầu màu vàng (400 mg). Hiệu suất 78,5% (ESI 349 (M+H)⁺).

Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic

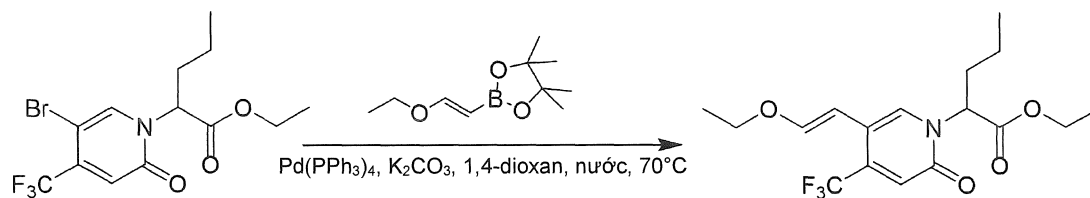
Bước 1: etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Bổ sung Cs₂CO₃ (5,38 g, 16,58 mmol) từng phần vào dung dịch được khuấy của 5-brom-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (2 g, 8,29 mmol) và metyl 2-brom-4-methylpentanoat (2,24 g, 10,78 mmol) trong toluen (40 mL) và được ở 110 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 50 mL EtOAc, được lọc và được rửa với 20 mL EtOAc. Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete

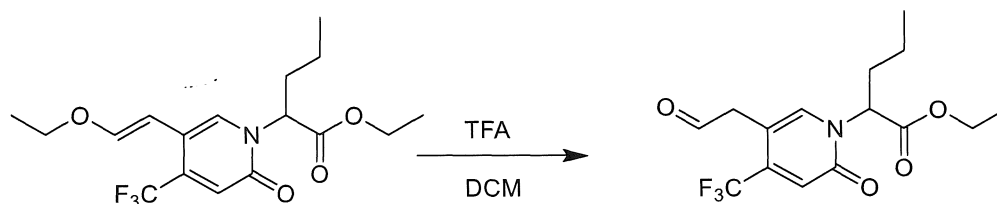
pet: EtOAc 20:1) để tạo ra ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3 g). Hiệu suất 65% (ESI 372,0(M+H)⁺).

Bước 2: ethyl (E)-2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat



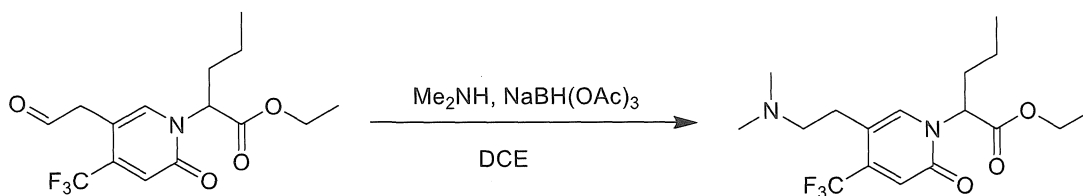
Hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat (2,2 g, 5,96 mmol), (E)-2-(2-ethoxyvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (1,35 g, 6,85 mmol), Pd(PPh₃)₄ (206 mg, 0,17 mmol) và K₂CO₃ (1,64 g, 11,92 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) và nước (3 mL) được khuấy ở 70°C dưới N₂ trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 100 mL nước, được chiết với EA (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (150 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không, được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra ethyl (E)-2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1 g). Hiệu suất 46% (ESI 362,1 (M+H)⁺).

Bước 3: ethyl 2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat



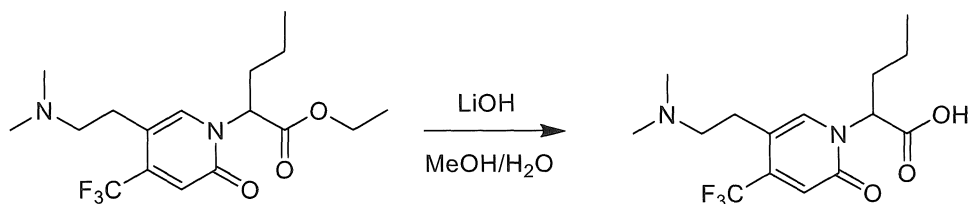
Bổ sung TFA (10 mL) vào hỗn hợp của (E)-2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat (920 mg, 2,55 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô ethyl 2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (800 mg) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 94% (ESI 334,1 [M+H]⁺).

Bước 4: ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat



Bổ sung dimetylamin (2M trong THF, 1,7 mL, 3,4 mmol) vào hỗn hợp của ethyl 2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (750 mg, 2,25 mmol) trong DCE (10 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 10 phút. NaBH(OAc)₃ (950 mg, 4,5 mmol) được bổ sung và khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (630 mg). Hiệu suất 77% (ESI 363,1 (M+H)⁺).

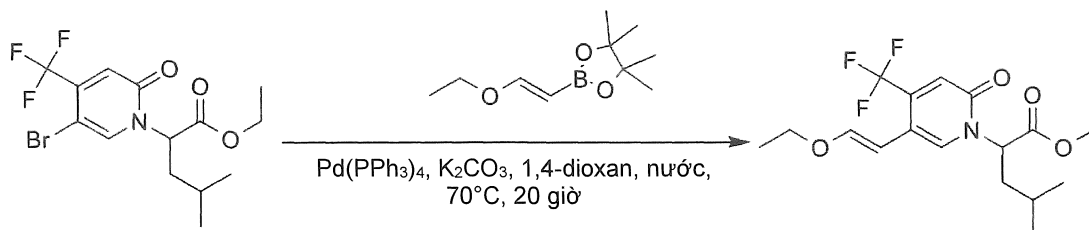
Bước 5: axit 2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic



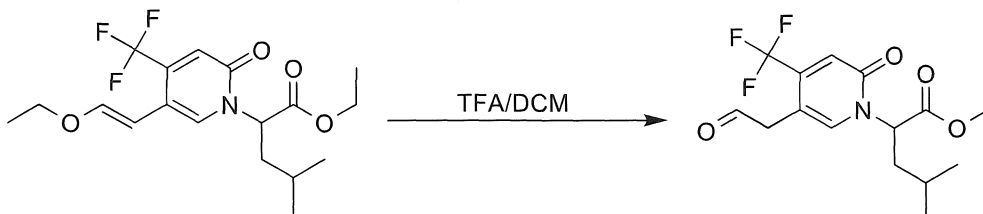
Ethyl 2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (630 g, 1,74 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (142 mg, 3,48 mmol) trong MeOH (6 mL) và nước (3 mL) ở 20 °C trong 1 giờ. MeOH được loại bỏ và phần nước còn lại được axit hóa với HCl 1N đến pH = 4. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic dưới dạng dầu màu vàng (430 mg). Hiệu suất 73% (ESI 335,1 (M+H)⁺).

Điều chế axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: 2 (E)-etyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat

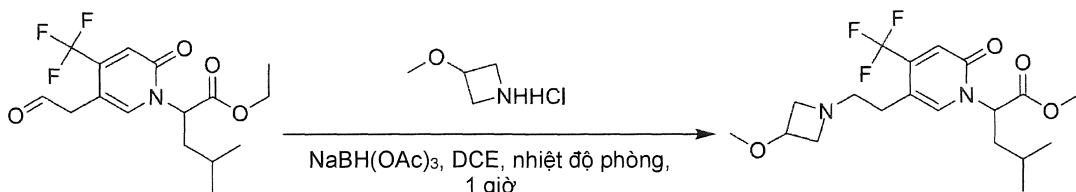


Bổ sung (E)-2-(2-ethoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (9,3 g, 45,5 mmol), K_2CO_3 (12,8 g, 93 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (1,8 g, 1,55 mmol) vào dung dịch của etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (12 g, 31 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL) và nước (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (300 mL) và được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô đặc *trong chân không*. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (pet. Ether: EtOAc 1:2) để tạo ra (E)-ethyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (9 g). Hiệu suất 76% (ESI 376,1(M+H)⁺).
 Bước 2: etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Hỗn hợp của (E)-ethyl 2-(5-(2-ethoxyvinyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (9 g, 24 mmol) trong TFA (25 mL) và DCM (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để cho ra etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat thô dưới dạng dầu màu vàng (9 g). Hiệu suất 100% (thô) (ESI 348,1(M+H)⁺).

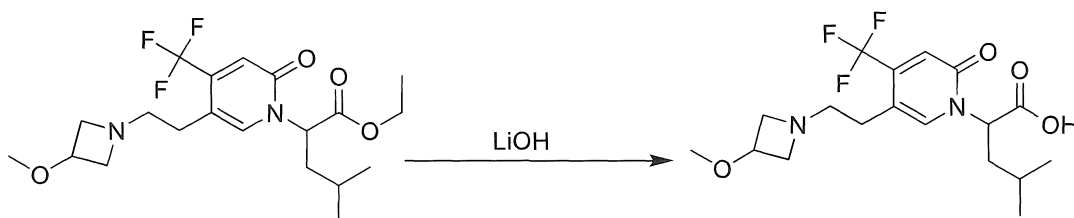
Bước 3: etyl 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung 3-methoxyazetidin hydroclorua (5,9 g, 48 mmol) vào dung dịch của etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (10 g thô, 24 mmol) trong DCE (100 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. $NaBH(OAc)_3$

(10,1 g, 48 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt với MeOH (30 mL) và được lọc. Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (8 g). Hiệu suất 79% ($\text{ESI } 419,2(\text{M}+\text{H})^+$).

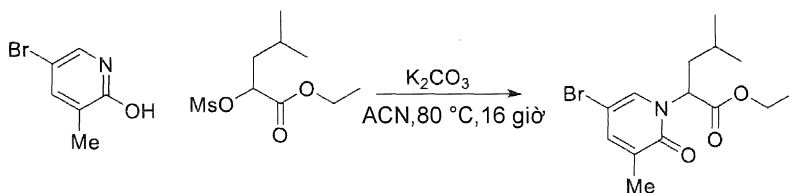
Bước 4: axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (8 g, 19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (2,4 g, 57 mmol) trong EtOH (60 mL) và nước (12 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl 2 N và được cô đặc *trong chân không*. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu vàng (6 g). Hiệu suất 80% ($\text{ESI } 391,1(\text{M}+\text{H})^+$).

Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

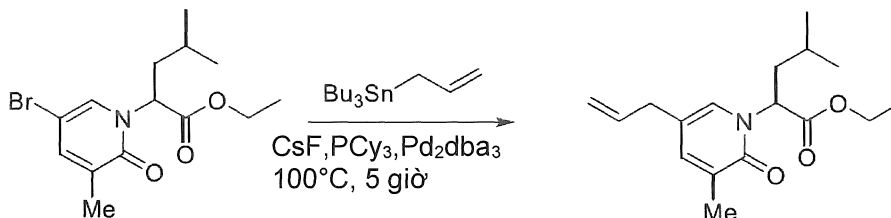
Bước 1: etyl 2-(5-brom-3-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của 5-((dimethylamino)metyl)pyridin-2(1H)-on (500 mg, 3,28 mmol), K_2CO_3 (1,36 g, 9,86 mmol) và etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (1,17 g, 4,93 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được khuấy ở 80 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:2) để tạo ra

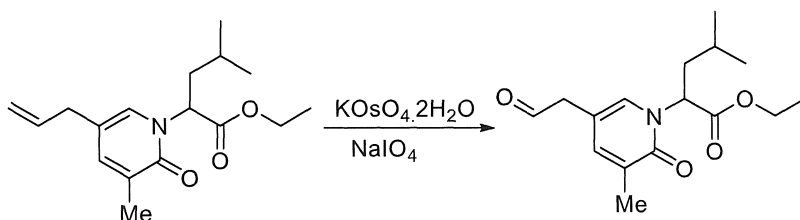
ethyl 2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (300 mg). Hiệu suất 31% (ESI 330 (M+H)⁺).

Bước 2: ethyl 2-(5-allyl-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat



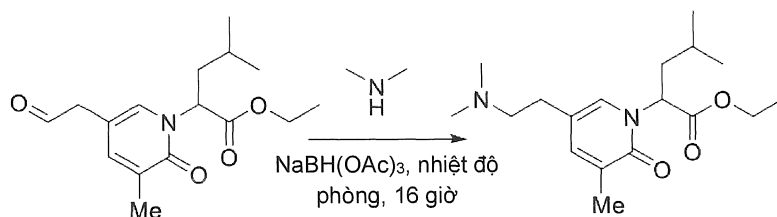
Bổ sung Pd₂(dba)₃ (0,3 g, 0,38 mmol) và CsF (2,3 g, 15,1 mmol) và PCy₃ (212,0 mg, 0,76 mmol) vào dung dịch của ethyl 2-(5-brom-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat (2,5 g, 7,57 mmol) và allyltributylstannan (2,5 g, 7,57 mmol) dưới N₂ khí quyển trong dioxan (25 mL) và khuấy ở 100 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc và được rửa với EtOAc. Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 20:1) để tạo ra ethyl 2-(5-allyl-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (1,61 g). Hiệu suất 73% (ESI 292 (M+H)⁺).

Bước 3: ethyl 4-metyl-2-(3-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat



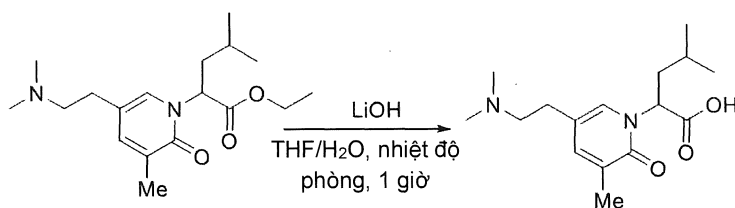
Bổ sung dung dịch của K₂OsO₄·2H₂O (21 mg, 0,058 mmol) trong H₂O (4 mL) vào dung dịch của ethyl 2-(5-allyl-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoat (1,61 g, 5,53 mmol) trong THF/H₂O (24 mL/12 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch của NaIO₄ (2,37 g, 11,1 mmol) trong H₂O (20 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 100 mL nước và được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô ethyl 4-metyl-2-(3-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. (ESI 294,1 (M+H)⁺).

Bước 4: etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 4-metyl-2-(3-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoat (2 g, 16,2 mmol), dimetylamin (2M trong THF) (41 mL) trong DCE (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,2 g, 24,39 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1 g). Hiệu suất 46% (ESI 323,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

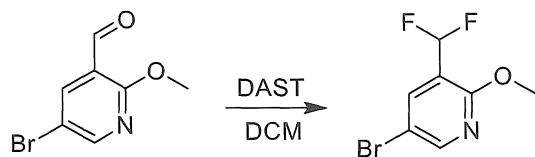
Bước 5: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat (606 mg, 1,88 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (395 mg, 9,4 mmol) trong THF (8 mL) và nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được axit hóa với HCl 1N đến pH = 3~4. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (480 mg). Hiệu suất 87% (ESI 295($\text{M}+\text{H}$)⁺).

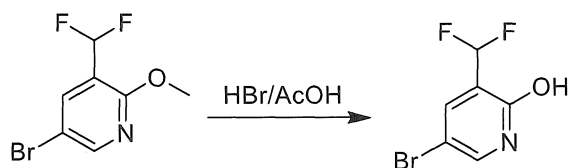
Điều chế axit 2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: 5-brom-3-(diflometyl)-2-methoxypyridin



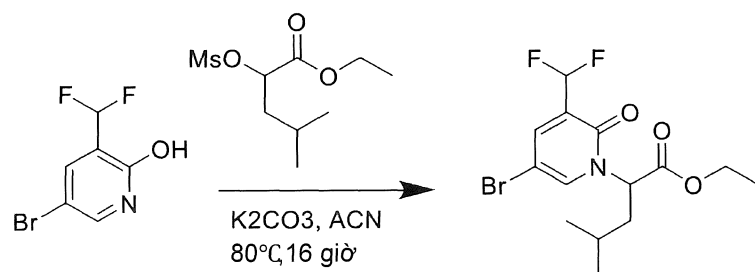
Bổ sung DAST (29,8 g, 185,2 mmol) dưới N_2 ở $0^\circ C$ vào hỗn hợp của 5-brom-2-methoxynicotinaldehyt (10,0 g, 46,3 mmol) trong DCM khô (100 mL) và khuấy ở $0^\circ C$ trong 2 ngày. Phản ứng được dập tắt với 100 mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết với DCM (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với $NaHCO_3$ (sat, 100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra 5-brom-3-(diflometyl)-2-methoxypyridin dưới dạng dầu màu vàng (11,0 g). Hiệu suất 100% (ESI 238,1(M+H)⁺).

Bước 2: 5-brom-3-(diflometyl)pyridin-2-ol



Hỗn hợp của 5-brom-3-(diflometyl)-2-methoxypyridin (11,0 g, 46,2 mmol) trong HBr (33% trong axit axetic, 100 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ và sau đó ở $40^\circ C$ trong 75 phút. Hỗn hợp được cô đặc và được rót vào trong 100 mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết với DCM. Các lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không để cho ra 5-brom-3-(diflometyl)pyridin-2-ol dưới dạng chất rắn màu trắng (8,5 g) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 73,2% (ESI 226,0(M+H)⁺).

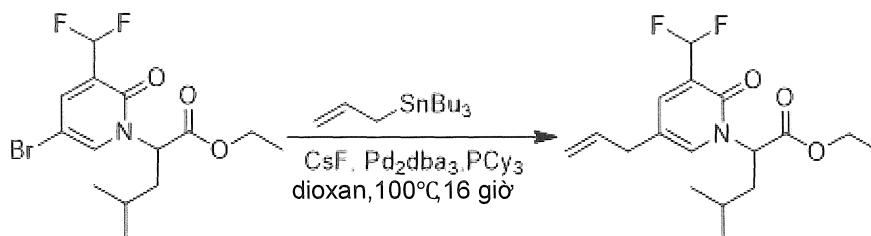
Bước 3: etyl 2-(5-brom-3-(diflometyl)-2-oxypyridin-1(2H)-yl)-4



Hỗn hợp của 5-brom-3-(diflometyl)pyridin-2-ol (7,0 g, 31,2 mmol), etyl 4-metyl-2-((metylsulfonyl)oxy)pentanoat (14,0 g, 37,4 mmol) và K_2CO_3 (14,0 g, 62,5 mmol) trong ACN (100 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được rửa với ACN (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-3-(diflometyl)-2-oxypyridin-

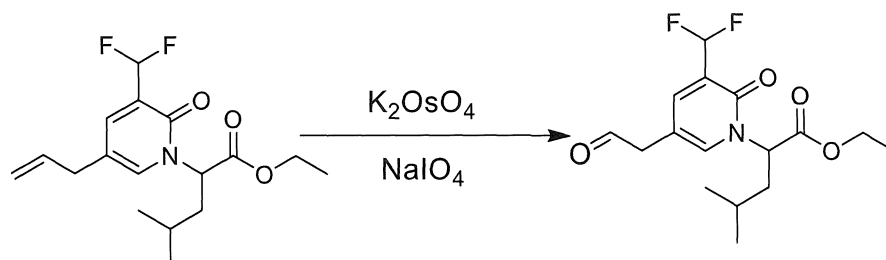
1(2H)-yl)-4 dưới dạng chất rắn màu trắng (10,0 g). Hiệu suất 80,3% (ESI 366,0(M+H)⁺).

Bước 4: ethyl 2-(5-allyl-3-(diflometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



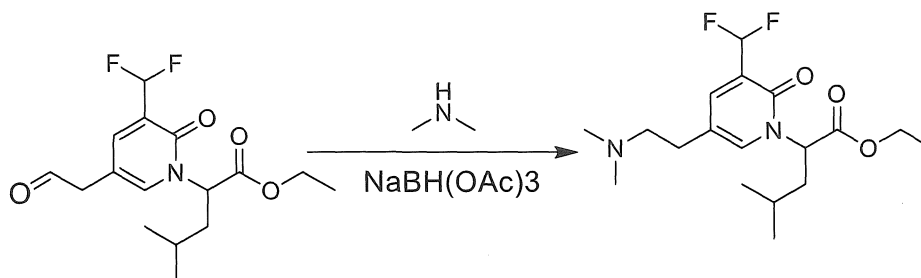
Hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-3-(diflometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4 (6,0 g, 16,2 mmol), allyltributylstannan (7,0 g, 19,2 mmol), CsF (5,0 g, 32,4 mmol), Pd(dba)₃ (720 mg, 1,62 mmol) và PCy₃ (450 mg, 0,135 mmol) trong dioxan (100 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào trong nước (200 mL), được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để cho ra ethyl 2-(5-allyl-3-(diflometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4 dưới dạng chất rắn màu trắng (3,0 g). Hiệu suất 71,6% (ESI 328,1(M+H)⁺).

Bước 5: ethyl 2-(3-(diflometyl)-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



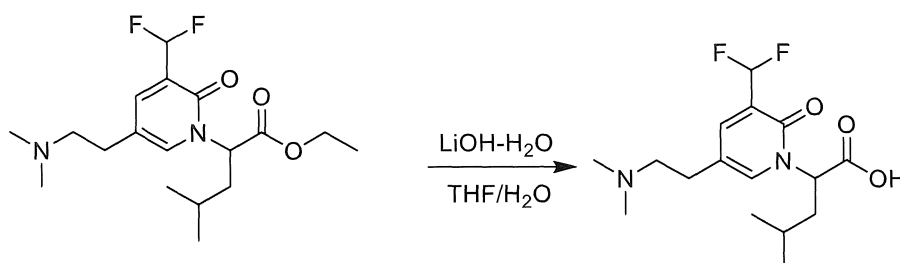
Bổ sung K₂OsO₄ (33,7 mg, 0,09 mmol) vào hỗn hợp của ethyl 2-(5-allyl-3-(diflometyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4 (3,0 g, 9,1 mmol) trong THF/H₂O (2/1, 100 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. NaIO₄ (3,9, 18,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (200 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa nước muối (200 mL) và được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra ethyl 2-(3-(diflometyl)-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (3,0 g, thô) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 330,1(M+H)⁺).

Bước 6: ethyl 2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của ethyl 2-(3-(difluoromethyl)-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (3,0 g, 9,1 mmol), dimetylamin (2M trong THF, 14 mL, 28 mmol) trong DCE (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,8 g, 18,2 mmol) được bổ sung từng phần và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để cho ra ethyl 2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (2,0 g). Hiệu suất 33,6% ($\text{ESI } 359,2 (\text{M}+\text{H})^+$).

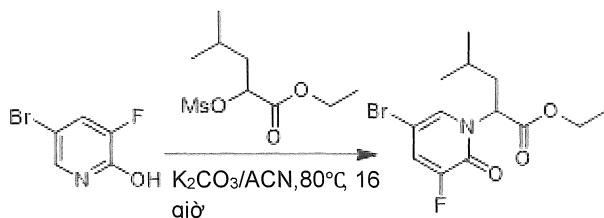
Bước 7: axit 2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Hỗn hợp của ethyl 2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (2,0 g, 5,5 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 1,01 mmol) trong THF (20 mL) và nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để cho ra axit 2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g). Hiệu suất 85,6% ($\text{ESI } 331,1 (\text{M}+\text{H})^+$).

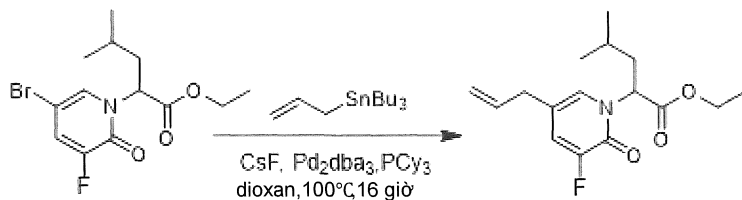
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: ethyl 2-(5-brom-3-fluoro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



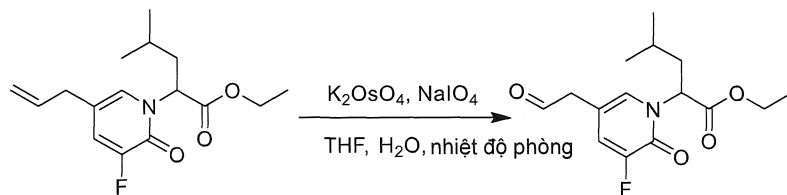
Hỗn hợp của 5-brom-3-flopyridin-2-ol (5,0 g, 15,6 mmol), K_2CO_3 (7,36 g, 53,3 mmol) và etyl 4-metyl-2-(metylsulfonyloxy)pentanoat (9,9 g, 23,4 mmol) trong CH_3CN (180 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ qua đêm. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:2) để cho ra etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (6,5 g). Hiệu suất 81% (ESI 334,0(M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (5,0 g, 7,6 mmol), allyltributylstannan (6,0 g, 9,1 mmol), Pd_2dba_3 (240,0 mg, 0,76 mmol), PCy_3 (450 mg, 0,76 mmol), CsF (4,6 g, 15,1 mmol) trong dioxan khan (100 mL) được khuấy dưới N_2 ở $100^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được pha loãng với dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Phân tách hỗn hợp và lớp nước được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-allyl-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (3,0 g). Hiệu suất 69% (ESI 296,2 (M+H)⁺).

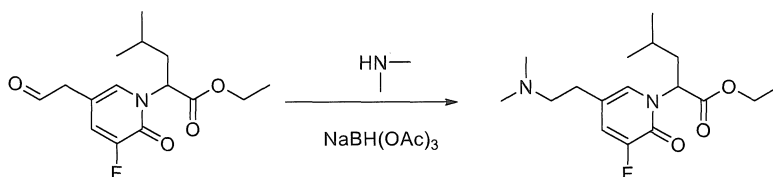
Bước 3: etyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung dung dịch của $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (60,0 mg, 0,16 mmol) trong H_2O (4 mL) vào dung

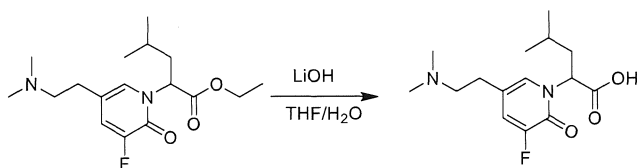
dịch của etyl 2-(5-allyl-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (5,5 g, 18,6 mmol) trong THF/H₂O (60 mL/20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch của NaIO₄ (7,8 g, 37,2 mmol) trong H₂O (20 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 100 mL nước và được chiết với EtOAc (120 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô etyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (5,0 g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. (ESI 298,1 (M+H)⁺).

Bước 4: etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung dimetylamin (2,0 M trong THF, 8,0 mL, 16,0 mmol) vào hỗn hợp của etyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (1,2 g, 4,0 mmol) trong DCE (50 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 30 phút. NaBH(OAc)₃ (1,7 g, 8,0 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (800 mg) dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất 60% (ESI 327,1 (M+H)⁺).

Bước 5: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

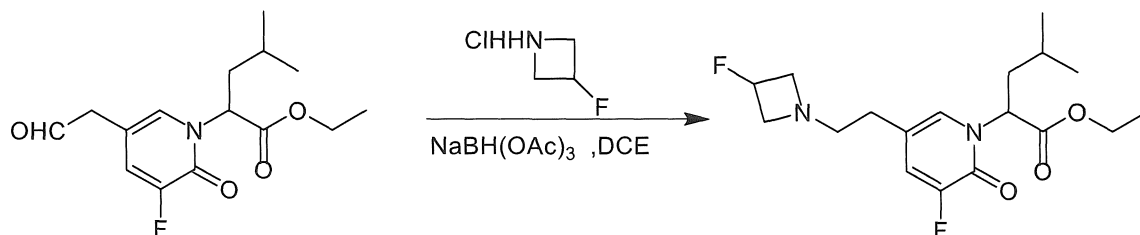


Etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (800 mg, 2,45 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (310,0 mg, 7,35 mmol) trong THF (4 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được loại bỏ và phần nước được axit hóa với HCl 1N đến pH 5~6. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn

màu trắng (700 mg). Hiệu suất 88% (ESI 299,2 (M+H)⁺).

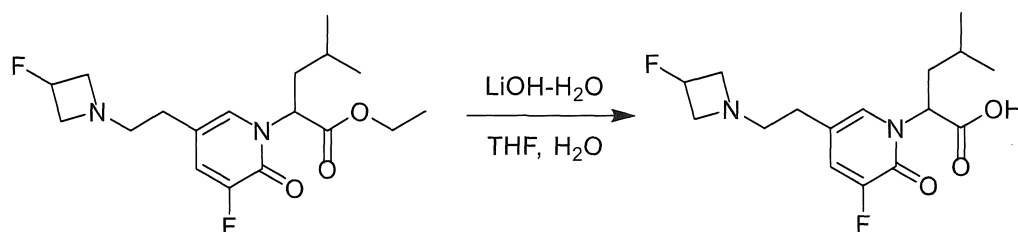
Điều chế axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung 3-floazetidin hydroclorua (1,8 g, 22,5 mmol) vào hỗn hợp của etyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (5 g, 15 mmol) trong DCE (70 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 10 phút. NaBH(OAc)₃ (6,4 g, 30 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra etyl 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (3,8 g) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 63% (ESI 357,2 (M+H)⁺).

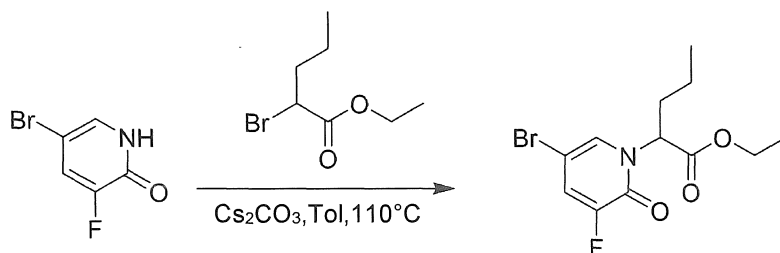
Bước 2: axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Metyl etyl 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (86 mg, 0,24 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (50 mg, 1,2 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (55 mg). Hiệu suất 70% (ESI 329,1 (M+H)⁺).

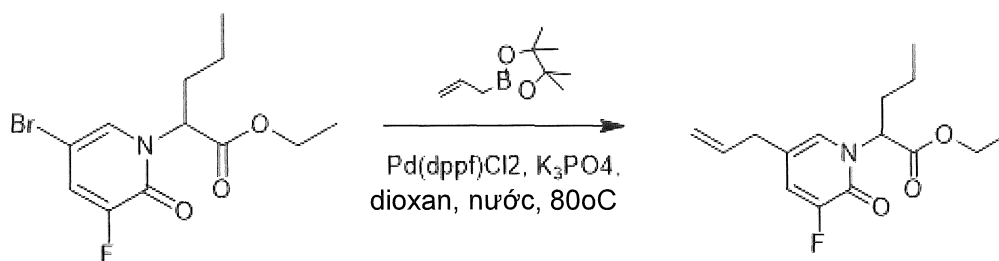
Điều chế axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat



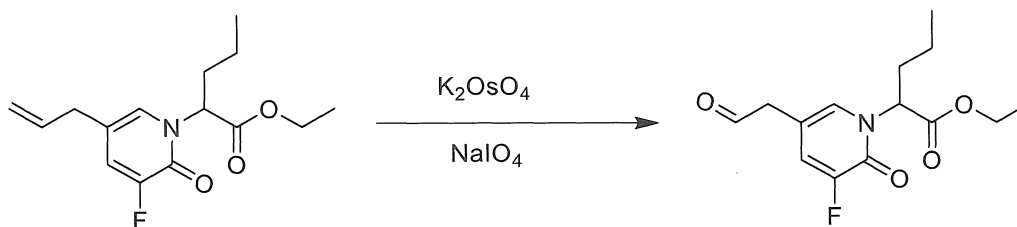
Hỗn hợp của 5-brom-3-flopyridin-2(1H)-on (2,1 g, 11,0 mmol), etyl 2-brompentanoat (3,43 g, 16,5 mmol) và Cs_2CO_3 (7,17 g, 22,0 mmol) trong toluen (50 mL) được khuấy ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa với EtOAc, được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu trắng (2,9 g). Hiệu suất 82% (ESI 320,02(M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat



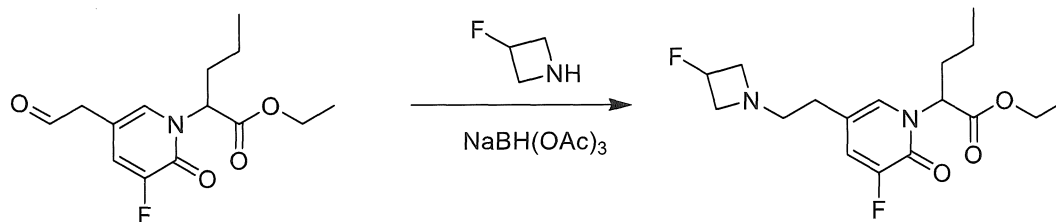
Hỗn hợp của etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat (2,9 g, 13,2 mmol), 2-allyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,66 g, 15,8 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (482,5 mg, 0,66 mmol), và K_3PO_4 (5,60 g, 26,4 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) và H_2O (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 50 mL nước, được chiết với EA (60 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:2) để tạo ra etyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu trắng (1,9 g). Hiệu suất 75% (ESI 282,24(M+H)⁺).

Bước 3: etyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



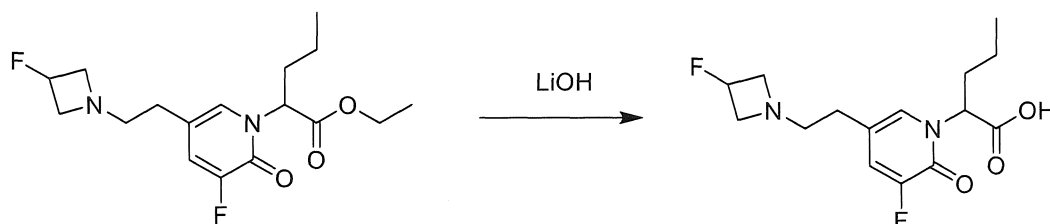
Bổ sung K_2OsO_4 (25,8 mg, 0,07 mmol) vào hỗn hợp của ethyl 2-(5-allyl-3-fluoro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat (1,9 g, 6,7 mmol) trong THF (20 mL) và H_2O (30 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. $NaIO_4$ (3,9, 13,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (100 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl 2-(3-fluoro-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,7 g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. (ESI 284,12(M+H)⁺).

Bước 4: ethyl 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Hỗn hợp của ethyl 2-(3-fluoro-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (1,7 g, 6 mmol), AcOH (0,44 g, 7,2 mmol) và 3-fluoroazetidin hydroclorua (1,0 g, 9,0 mmol) trong MeOH (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. $NaBH(OAc)_3$ (2,54 g, 12 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra ethyl 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng (700 mg). Hiệu suất 40% (ESI 343,18(M+H)⁺).

Bước 5: axit 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoic

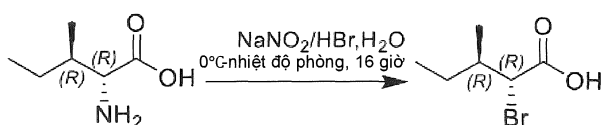


Ethyl 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoat (700 mg, 2,05 mmol) được xử lý với LiOH- H_2O (344 mg, 8,2 mmol) trong EtOH (4 mL) và H_2O

(1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 20%) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)pentanoic dưới dạng chất rắn màu vàng (500 mg). Hiệu suất 78% (ESI 315,14 (M+H)⁺).

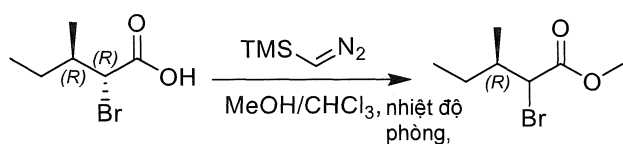
Điều chế axit (3R)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoic

Bước 1: axit (2R, 3R)-2-brom-3-methylpentanoic



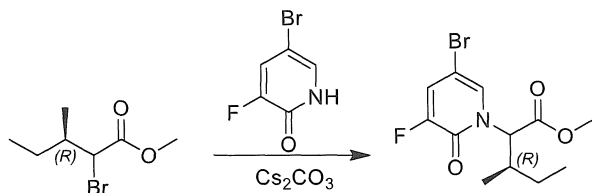
Bổ sung HBr 40% trong nước (100 mL) vào dung dịch của D- isoleuxin (10,0 g, 76,23 mmol) trong H₂O (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 0 °C. Dung dịch của natri nitrit (7,9 g, 114,35 mmol) trong H₂O (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết với EtOAc (100 mL X 3). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL) và được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra axit (2R, 3R)-2-brom-3-methylpentanoic dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (14,0 g). Hiệu suất 95% (ESI 195,1 (M+H)⁺).

Bước 2: methyl (3R)-2-brom-3-methylpentanoat



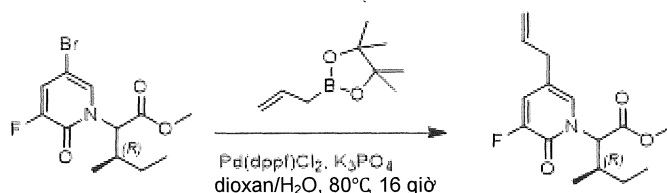
Hỗn hợp của axit (2R, 3R)-2-brom-3-methylpentanoic (12,6 g, 64,60 mmol) trong MeOH/CHCl₃ (30 mL/90 mL) được làm mát xuống 0°C. (Diazometyl)trimetylsilan (2,0 M trong hexan; 64,6 mL, 129,20 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra methyl (3R)-2-brom-3-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (12,0 g). Hiệu suất 89% (ESI 209,1 (M+H)⁺).

Bước 3: methyl (3R)-2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-methylpentanoat



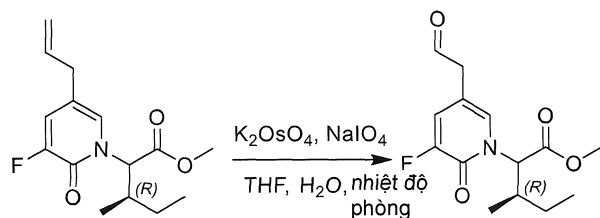
Hỗn hợp của 5-brom-3-flopyridin-2(1*H*)-on (3,1 g, 16,15 mmol), Cs_2CO_3 (10,5 g, 32,3 mmol) và metyl (3*R*)-2-brom-3-metypentanoat (5,06 g, 24,23 mmol) trong dioxan (100 mL) được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra metyl (3*R*)-2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metypentanoat dưới dạng dầu không màu (2,2 g). Hiệu suất 43% ($\text{ESI } 322,0 (\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 4: metyl (3*R*)-2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metypentanoat



Hỗn hợp của metyl (3*R*)-2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metypentanoat (2,2 g, 6,87 mmol), 2-allyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,5 g, 20,61 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (251 mg, 0,34 mmol) và K_3PO_4 (2,9 g, 13,74 mmol, 2,0 *eq*) trong dioxan (100 mL) và H_2O (10 mL) được khuấy dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra metyl (3*R*)-2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metypentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,2 g). Hiệu suất 55% ($\text{ESI } 282,1 (\text{M}+\text{H})^+$).

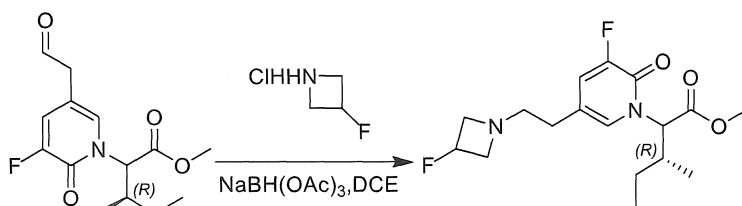
Bước 5: metyl (3*R*)-2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metypentanoat



Bổ sung dung dịch của $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15,7 mg, 0,043 mmol) trong H_2O (3 mL) vào dung dịch của metyl (3*R*)-2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metypentanoat (1,2 g, 4,27 mmol) trong THF/ H_2O (20 mL/20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch của NaIO_4 (1,8 g, 8,54 mmol) trong H_2O (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng

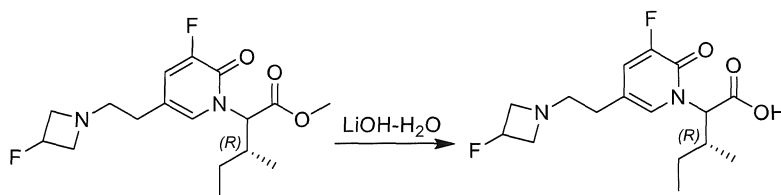
phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (50 mL), được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra metyl (3*R*)-2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (1,3 g, thô). (ESI 284,1 (M+H)⁺).

Bước 6: metyl (3*R*)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanoat



Bổ sung 3-floazetidin hydroclorua (768 mg, 6,89 mmol) vào hỗn hợp của metyl (3*R*)-2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanoat (1,3 g, 4,59 mmol) trong DCE (20 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. NaBH(OAc)₃ (2,9 g, 13,77 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 20:1) để tạo ra metyl (3*R*)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanoat dưới dạng dầu màu nâu (800 mg). Hiệu suất 51% (ESI 343,1 [M+H]⁺).

Bước 7: axit (3*R*)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanoic

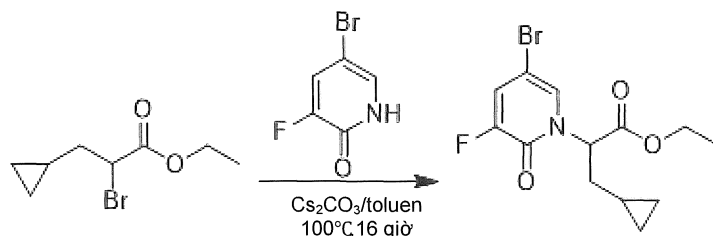


Metyl (3*R*)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanoat (800 mg, 2,34 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (491 mg, 11,7 mmol) trong EtOH (5 mL) và nước (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được axit hóa với HCl 1N đến pH 5~6, được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit (3*R*)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-

methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (600 mg). Hiệu suất 78% (ESI 329,2 (M+H)⁺).

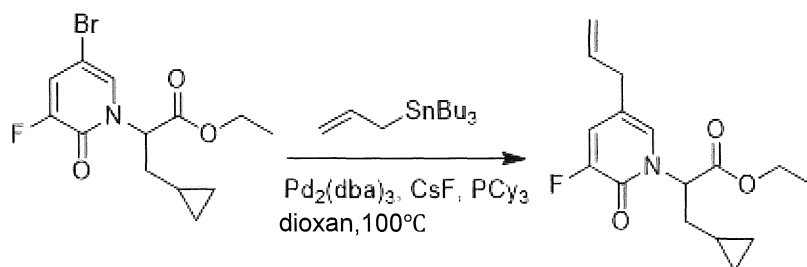
Điều chế axit 3-xyclopropyl-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic

Bước 1: etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat



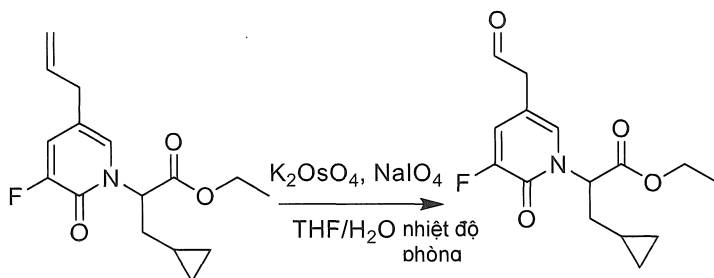
Hỗn hợp của 5-brom-3-flopyridin-2(1H)-on (2,0 g, 10,4 mmol), Cs₂CO₃ (6,5 g, 20,8 mmol) và etyl 2-brom-3-xyclopropylpropanoat (2,7 g, 12,4 mmol) trong toluen (50 mL) được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat dưới dạng dầu màu vàng (2,0 g). Hiệu suất 58% (ESI 333 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat



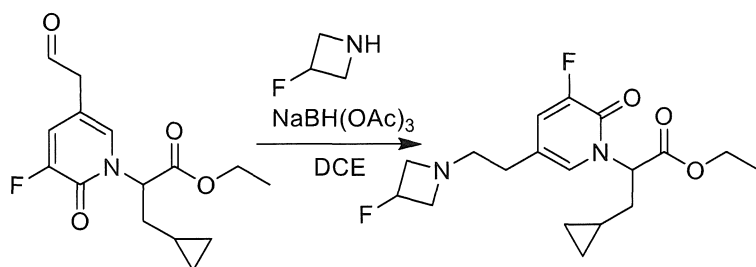
Hỗn hợp của etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat (1,5 g, 4,5 mmol), allyltributylstannan (1,5 g, 5,4 mmol), CsF (1,4 g, 9 mmol), Pd(dba)₃ (126 mg, 0,45 mmol) và PCy₃ (206 mg, 0,225 mmol) trong dioxan (100 mL) được khuấy ở 100 °C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào trong nước (200 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-xyclopropylpropanoat dưới dạng dầu màu vàng (1,0 g). Hiệu suất 83% (ESI 294(M+H)⁺).

Bước 3: ethyl 3-xyclopropyl-2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat



Bổ sung dung dịch của $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (10 mg, 0,027 mmol) trong H_2O (4 mL) vào dung dịch của ethyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-xyclopropylpropanoat (800 mg, 2,7 mmol) trong THF/H_2O (60 mL/20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch của $NaIO_4$ (1,1 g, 5,4 mmol) trong H_2O (20 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 100 mL nước và được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl 3-xyclopropyl-2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (820 mg, thô). (ESI 296 ($M+H$)⁺).

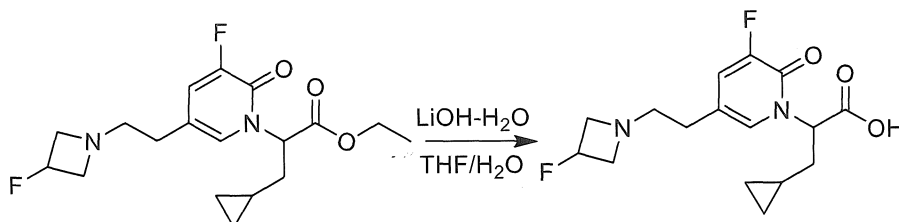
Bước 4: ethyl 3-xyclopropyl-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl 3-xyclopropyl-2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoat (500 mg, 1,7 mmol) và 3-floazetidin hydroclorua (188 mg, 1,7 mmol) trong DCE (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. $NaBH(OAc)_3$ (530 g, 1,5 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với DCM (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước 10 mM NH_4HCO_3 , B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl 3-xyclopropyl-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-

oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (300 mg). Hiệu suất 31% (ESI 355 (M+H)⁺).

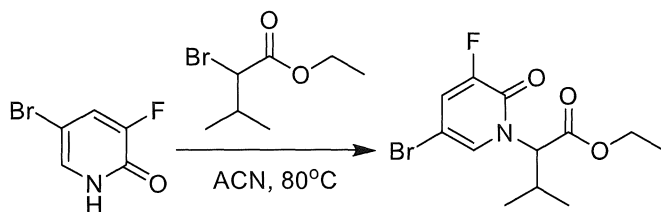
Bước 5: axit 3-xyclopropyl-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanoic



Etyl 3-xyclopropyl-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanoat (300 mg, 0,84 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (178 mg, 4,20 mmol) trong THF (10 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5 với HCl 1N và được cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg). Hiệu suất 86% (ESI 327 (M+H)⁺).

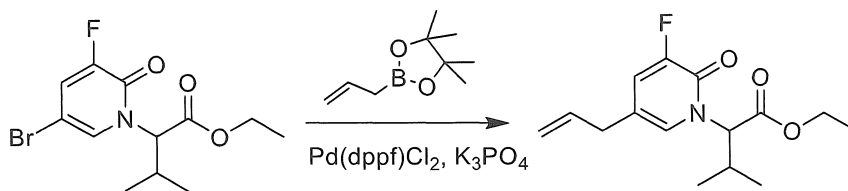
Điều chế axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoic

Bước 1: etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat



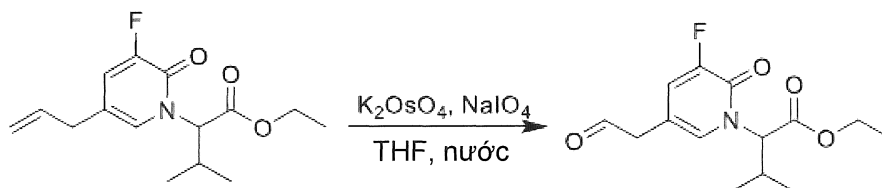
Hỗn hợp của 5-brom-3-flopyridin-2(1*H*)-on (5,0 g, 26,2 mmol, 1,0 *eq*), K₂CO₃ (7,2 g, 52,4 mmol, 2,0 *eq*) và etyl 2-brom-3-metylbutanoat (6,5 g, 31,4 mmol, 1,2 *eq*) trong ACN (100 mL) được khuấy ở 80 °C trong 16 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat dưới dạng dầu màu vàng (3,0 g). Hiệu suất 36% (ESI 320,1 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat



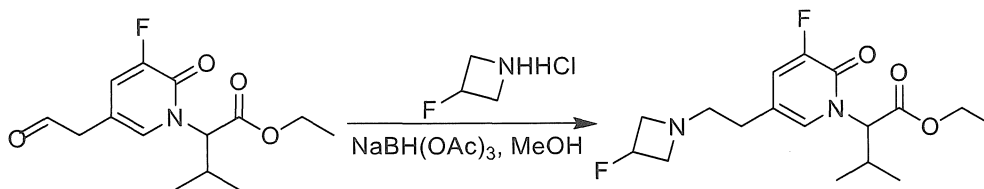
Hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat (3,0 g, 9,4 mmol, 1 *eq*), 2-allyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,9 g, 11,3 mmol, 1,2*eq*), Pd(dppf)Cl₂ (343,6 mg, 0,47 mmol, 0,05 *eq*) và K₃PO₄ (4,0 g, 18,8 mmol, 2,0 *eq*) trong dioxan (100 mL) và H₂O (10 mL) được khuấy ở 100 °C qua đêm. Nước (200 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra ethyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat dưới dạng dầu màu vàng (2,4 g). Hiệu suất 92% (ESI 282,0 (M+H)⁺).

Bước 3: ethyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat



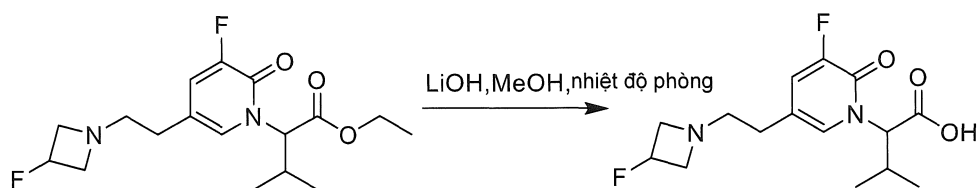
Bổ sung dung dịch của K₂OsO₄·2H₂O (32 mg, 0,086 mmol, 0,01 *eq*) trong H₂O (4 mL) vào dung dịch của ethyl 2-(5-allyl-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat (2,4 g, 8,6 mmol, 1,0 *eq*) trong THF (100 mL) và H₂O (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch của NaIO₄ (3,7 g, 17,2 mmol, 2,0 *eq*) trong H₂O (20 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Nước (100 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (1,6 g, thô). (ESI 284,1 (M+H)⁺).

Bước 4: ethyl 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat



Hỗn hợp của ethyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat (1,6 g, 5,7 mmol, 1,0 *eq*) và 3-floazetidin hydroclorua (427,5 mg, 5,7 mmol, 1,0 *eq*) trong MeOH (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. NaBH(OAc)₃ (1,8 g, 8,6 mmol, 1,5 *eq*) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 1:1) để tạo ra ethyl 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat dưới dạng dầu màu vàng (700 mg). Hiệu suất cho hai bước là 24% (ESI 343,1 (M+H)⁺).

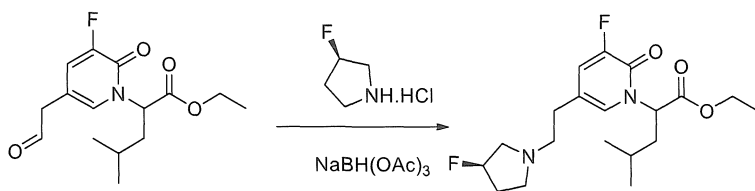
Bước 5: axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoic



Ethyl 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoat (700 mg, 2,0 mmol, 1,0 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (336 mg, 8,0 mmol, 4,0 *eq*) trong MeOH (10 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5 với HCl 1N và được cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg). Hiệu suất 78% (ESI 315,1 (M+H)⁺).

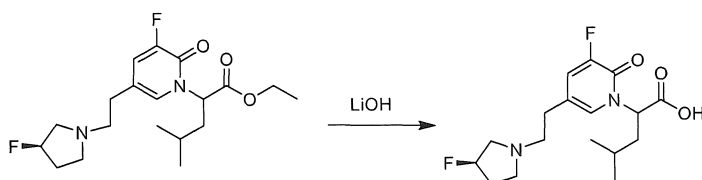
Điều chế axit 2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: ethyl 2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua (1,4 g, 11,2 mmol) vào hỗn hợp của etyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (3,3 g, 11,2 mmol) trong DCE (70 mL) ở 25 °C và khuấy ở 25 °C trong 30 phút. NaBH(OAc)₃ (4,6 g, 22,4 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để cho ra hợp chất etyl 2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,7 g) dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất 41% (ESI 371,2 (M+H)⁺).

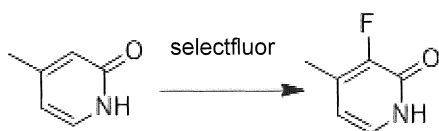
Bước 2: axit 2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Etyl 2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1,7 g, 4,59 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (960,0 mg, 23,0 mmol, 5,0 eq) trong MeOH (12 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. MeOH được loại bỏ và phần nước được axit hóa với HCl 1N đến pH = 5. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g). Hiệu suất 70% (ESI 343,1 (M+H)⁺).

Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

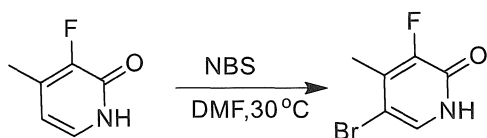
Bước 1: 3-flo-4-methylpyridin-2(1H)-on



Hỗn hợp của 4-methylpyridin-2(1H)-on (10 g, 92 mmol, 1,0 eq) và selectfluor (16 g, 46

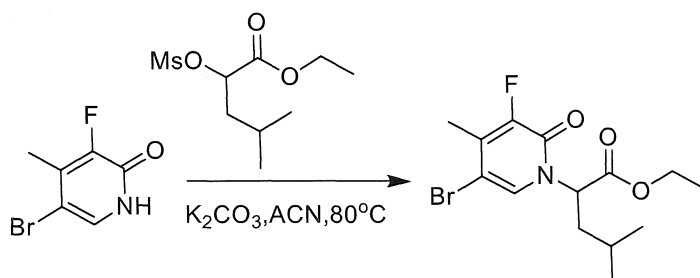
mmol, 0,5 *eq*) trong CHCl_3 (100 mL) và nước (100 mL) được khuấy ở 35°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch NaCl bão hòa (100 mL) và được chiết với DCM (100 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc: DCM: MeOH 100: 10: 6) để tạo ra 3-flo-4-metylpyridin-2(1H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (2,4 g). Hiệu suất 21% (ESI 128 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13,53 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 6,6, 0,6$ Hz, 1H), 6,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -140,20.

Bước 2: 5-brom-3-flo-4-metylpyridin-2(1H)-on



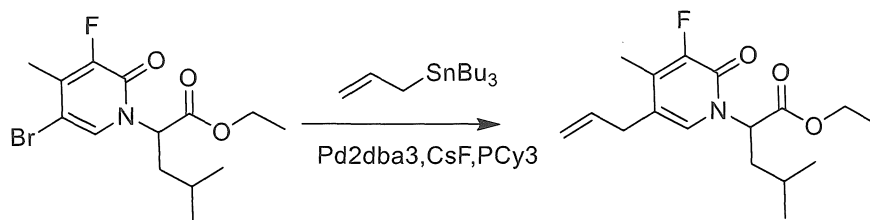
Bổ sung NBS (3,7 g, 20,8 mmol, 1,1 *eq*) vào dung dịch của 3-flo-4-metylpyridin-2(1H)-on (2,4 g, 18,9 mmol, 1,0 *eq*) trong DMF (20 mL) và khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước(TFA 0,01%); B ACN, 45% B) để tạo ra 5-brom-3-flo-4-metylpyridin-2(1H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (3 g). Hiệu suất 77% (ESI 206 (M+H)⁺). ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,31 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H).

Bước 3: ethyl 2-(5-brom-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



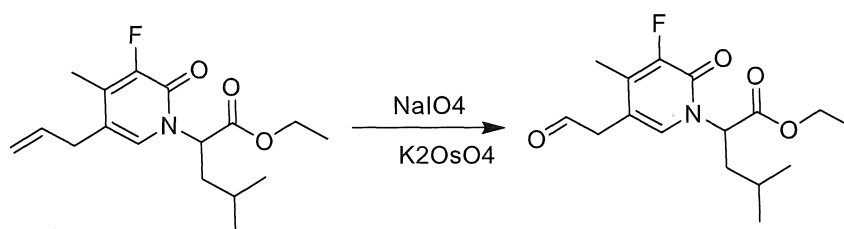
Hỗn hợp của 5-brom-3-flo-4-metylpyridin-2(1H)-on (3,0 g, 14,6 mmol, 1,0 *eq*), K_2CO_3 (4 g, 29,3 mmol, 2,0 *eq*) và ethyl 4-metyl-2-((methylsulfonyl)oxy)pentanoat (7 g, 29,3 mmol, 2 *eq*) trong CH_3CN (50 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với CH_3CN (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra ethyl 2-(5-brom-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (4,5 g). Hiệu suất 89% (ESI 348 (M+H)⁺).

Bước 4: ethyl 2-(5-allyl-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (4,5 g, 13 mmol, 1,0 *eq*), allyltributylstannan (35,6 g, 16,9 mmol, 1,3 *eq*), Pd₂dba₃ (595 mg, 0,65 mmol, 0,05 *eq*), PCy₃ (364 mg, 1,3 mmol, 0,1 *eq*) và CsF (4 g, 26 mmol, 2,0 *eq*) trong dioxan khan (100 mL) được khuấy dưới N₂ ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 4:1) để tạo ra ethyl 2-(5-allyl-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (2 g). Hiệu suất 50% (ESI 310 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (s, 1H), 5,93 – 5,84 (m, 1H), 5,77 – 5,73 (m, 1H), 5,18 – 5,03 (m, 2H), 4,20 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

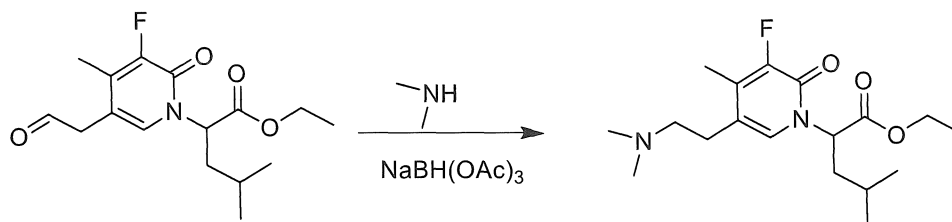
Bước 5: ethyl 2-(3-flo-4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung dung dịch của K₂OsO₄·2H₂O (21 mg, 0,058 mmol, 0,01 *eq*) trong H₂O (4 mL) vào dung dịch của ethyl 2-(5-allyl-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (1,8 g, 5,8 mmol, 1,0 *eq*) trong THF/H₂O (60 mL/20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch của NaIO₄ (1,25 g, 11,7 mmol, 2,0 *eq*) trong H₂O (20 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 100 mL nước và được chiết với EtOAc (100 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra ethyl 2-(3-flo-4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng được

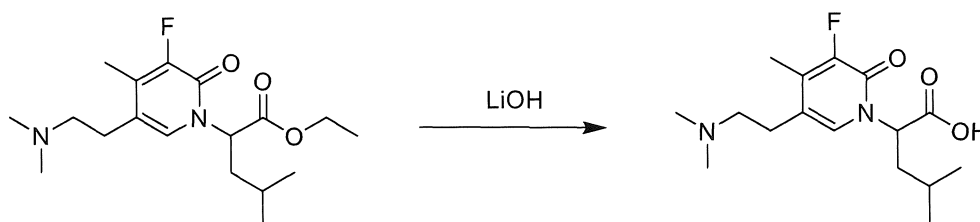
sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm (2 g, thô). (ESI 312 (M+H)⁺).

Bước 6: etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(3-flo-4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (2,0 g, 6,42 mmol) và dimetylamin (9,64 mL, 19,27 mmol) (2,0 M) trong THF được bổ sung trong DCE (32,1 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. NaBH(OAc)₃ (4,08 g, 19,3 mmol, 3,0 eq) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với DCM (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trong môi trường NH₄HCO₃ (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (1,41g, 4,14 mmol, 64,5% hiệu suất) dưới dạng dầu màu vàng. (ESI 341 (M+H)⁺).

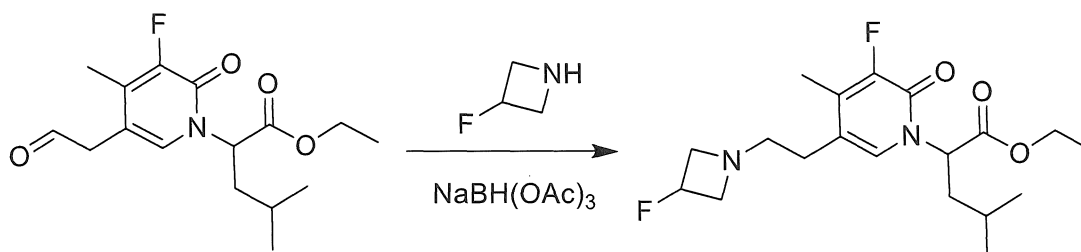
Bước 7: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (1,41 g, 4,14 mmol) được xử lý với liti hydroxit (0,496 g, 20,71 mmol) trong MeOH (10 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. MeOH được loại bỏ và phần nước được axit hóa với HCl 1N đến pH = 5. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trong điều kiện trung tính (A: nước, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit

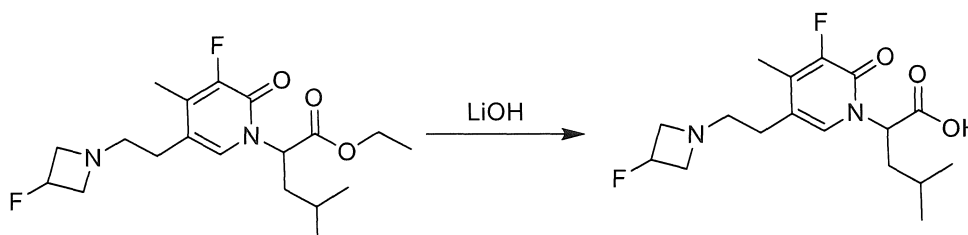
2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (1,21 g, 3,87 mmol, hiệu suất 94%) (ESI 313 (M+H)⁺).

Điều chế axit 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic Bước 1: etyl 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(3-fluoro-4-methyl-2-oxo-5-(2-oxoethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (2 g, 6,4 mmol) và 3-fluazetidin hydroclorua (2,1 g, 19,3 mmol, 3,0 *eq*) trong DCE (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. NaBH(OAc)₃ (4,2 g, 19,3 mmol, 3,0 *eq*) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với DCM (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 70%B) để tạo ra etyl 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (1 g). Hiệu suất 42% (ESI 371 (M+H)⁺).

Bước 2: axit 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

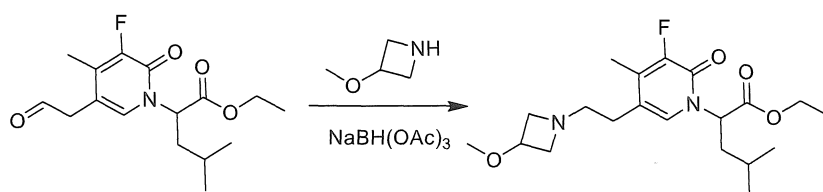


Etyl 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (1 g, 2,7 mmol, 1,0 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (567 mg, 13,5 mmol, 5,0 *eq*) trong MeOH (10 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được axit hóa đến pH 5 với HCl 1N và được cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trong điều kiện trung tính (A: nước, B: MeOH, 60%B) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (800 mg). Hiệu suất 86% (ESI 343 (M+H)⁺).

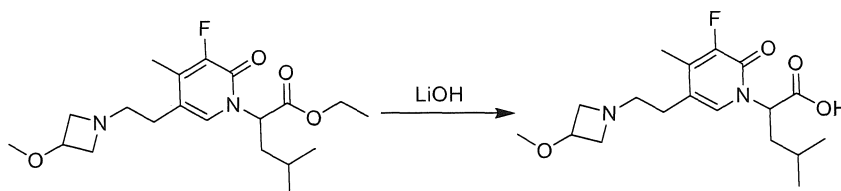
Điều chế axit 2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Hỗn hợp của etyl 2-(3-flo-4-metyl-2-oxo-5-(2-oxoetyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (4,5 g, 14,4 mmol) và 3-methoxyazetidin hydroclorua (2,7 g, 21,7 mmol) trong DCE (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. NaBH(OAc)₃ (6,2 g, 29,2 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với DCM (50 mL x 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl 2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng (2,7 g). Hiệu suất 49% (ESI 383,1 (M+H)⁺).

Bước 2: axit 2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

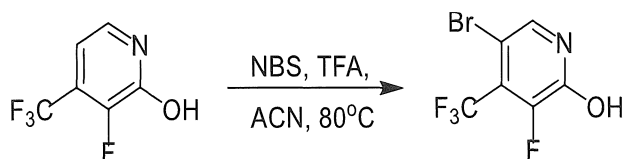


Etyl 2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (3,0 g, 7,9 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (1,6 g, 39,3 mmol) trong EtOH (20 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. EtOH được loại bỏ và phần

nước được axit hóa với HCl 1N đến pH 5 và được cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120 g (A: nước, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,4 g). Hiệu suất 86% (ESI 355,3 (M+H)⁺).

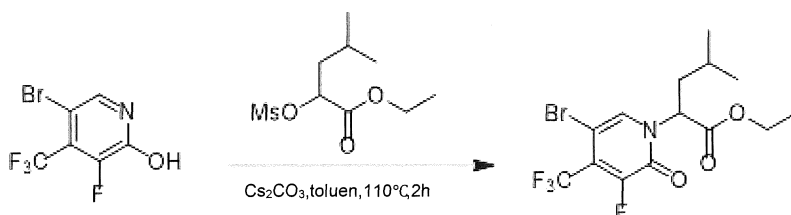
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: 5-brom-3-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-ol



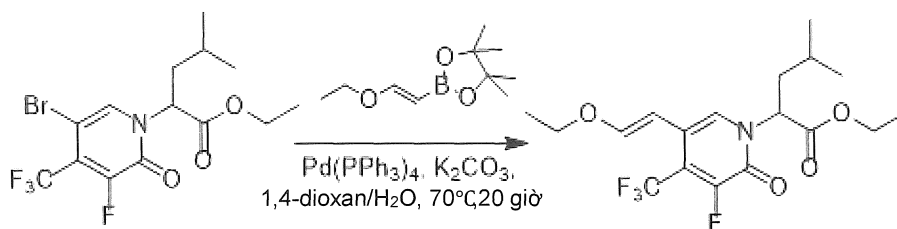
Hỗn hợp của 3-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (16,0 g, 88,35 mmol) và NBS (23,5 g, 132,53 mmol) trong TFA (32 mL) và MeCN (320 mL) được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc 1: 1) để tạo ra 5-brom-3-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-ol dưới dạng chất rắn màu trắng (19,7 g). Hiệu suất 86% (ESI 259,9 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



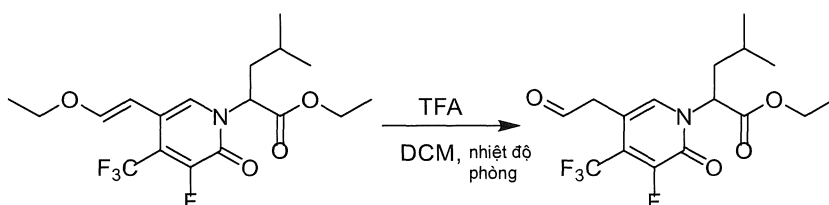
Hỗn hợp của 5-brom-3-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (19,7 g, 75,77 mmol), Cs₂CO₃ (49,3 g, 151,54 mmol) và etyl 4-metyl-2-((metylsulfonyl)oxy)pentanoat (23,5 g, 98,5 mmol) trong toluen (100 mL) được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và được rửa với EtOAc (20 mL). Phần lọc được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra etyl 2-(5-brom-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (12,4 g). Hiệu suất 41% (ESI 402,0 (M+H)⁺).

Bước 3: etyl (E)-2-(5-(2-ethoxyvinyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



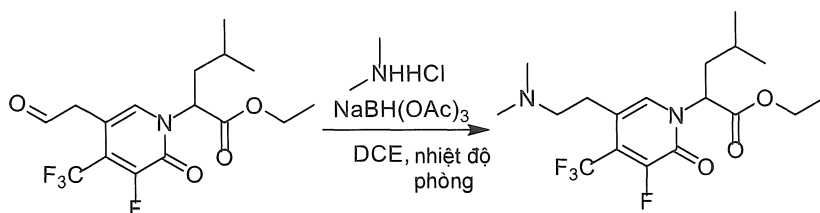
Hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (9,7 g, 24,12 mmol), (*E*)-2-(2-ethoxyvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (5,7 g, 28,94 mmol), Pd(PPh₃)₄ (832 mg, 0,72 mmol,) và K₂CO₃ (6,7 g, 48,24 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) và nước (10 mL) được khuấy ở 70°C dưới N₂ trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 100 mL nước và được chiết với EtOAc (100 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 10:1) để tạo ra ethyl (*E*)-2-(5-(2-ethoxyvinyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (6,0 g). Hiệu suất 63% (ESI 394,1 (M+H)⁺).

Bước 4: ethyl 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat

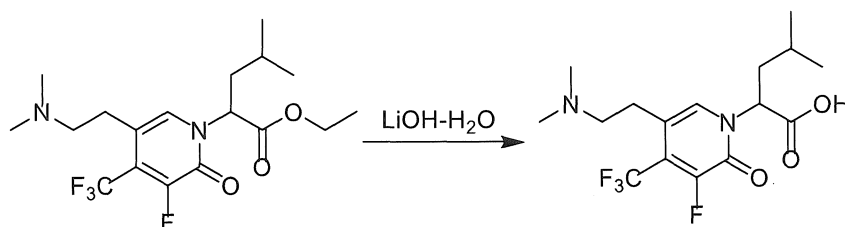


Bổ sung TFA (5 mL) vào hỗn hợp của ethyl (*E*)-2-(5-(2-ethoxyvinyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (6,0 g, 15,25 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được hòa tan trong EtOAc (100 mL), được rửa với NaHCO₃ bão hòa (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để cho ra sản phẩm thô ethyl 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat dưới dạng dầu không màu (5,5 g) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. Hiệu suất 99% (ESI 366,1 [M+H]⁺).

Bước 5: ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



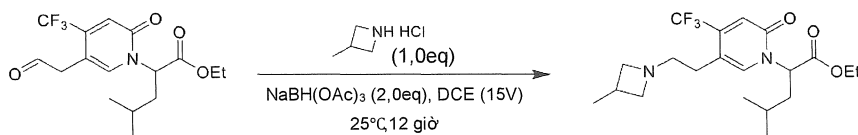
Bổ sung dimethylamin hydroclorua (2,5 g, 30,12 mmol) vào hỗn hợp của ethyl 2-(3-flo-2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (5,5 g, 15,06 mmol) trong DCE (100 mL) ở 25 °C và khuấy trong 1 giờ. NaBH(OAc)₃ (6,4 g, 30,12 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu nâu (4,5 g) Hiệu suất 76% (ESI 395,1 [M+H]⁺).
 Bước 6: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (4,5 g, 11,41 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (2,4 g, 57,05 mmol) trong EtOH (10 mL) và nước (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa với HCl 1N đến pH = 5~6, được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (3,7 g). Hiệu suất 89% (ESI 367,1 (M+H)⁺).

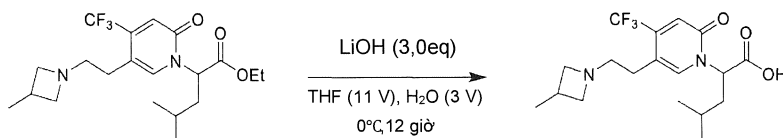
Điều chế axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic

Bước 1: etyl 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Bổ sung 3-metylazetidin (2,62 g, 36,8 mmol, 1,00 eq, HCl) và natri triaxetoxyborohydrua (15,6 g, 73,7 mmol, 2,00 eq) vào hỗn hợp của etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (16,0 g, 36,8 mmol, 1,00 eq) trong DCE (100 mL) ở 25 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 10 phút, sau đó 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (100 mL) và được chiết với DCM (50,0 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Quá trình tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, Ete dầu hỏa: Etyl axetat = 100: 1 đến 0: 1) tạo ra etyl 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (9,00 g, 22,3 mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52-5,56 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,81-3,20 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 4H), 1,30-1,50 (m, 7H), 1,25-1,29 (m, 6H), 0,95-0,98 (m, 6H).

Bước 2: axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic

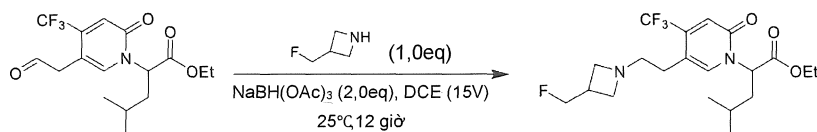


Bổ sung LiOH.H₂O (2,39 g, 57,0 mmol, 3,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (9,00 g, 19,0 mmol, 1,00 eq) trong THF (80,0 mL) và H₂O (8,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 với dung dịch nước HCl 1M và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; pha động: [nước (0,05%HCl)-ACN]; B%: 9%-39%, 20 phút), được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được đông khô để tạo ra axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic (4,70 g, 12,0 mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,60-5,64

(m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,85-2,89 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 4H), 0,92-0,96 (m, 6H).

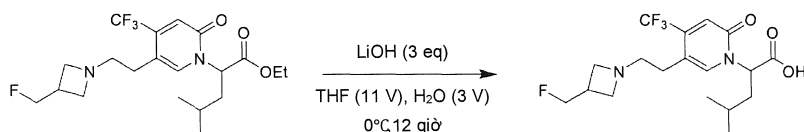
Điều chế axit 2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung 3-(flometyl)azetidin (3,04 g, 24,1 mmol, 1,00 eq, HCl) và DIPEA (6,25 g, 48,3 mmol, 8,42 mL, 2,00 eq) vào hỗn hợp của etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (12,0 g, 24,1 mmol, 1,00 eq) trong DCE (100 mL) ở 25 °C và khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Natri triaxetoxylborohydrat (10,2 g, 48,3 mmol, 2,00 eq) được bổ sung ở 5 °C và sau đó được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (100 mL) và được chiết với DCM (50,0 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (10,1 g, 24,0 mmol, hiệu suất 99,3%) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 2: axit 2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

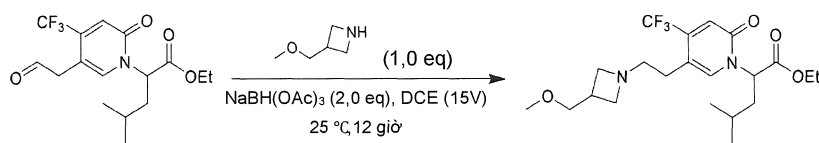


Bổ sung LiOH.H₂O (3,02 g, 72,0 mmol, 3,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (10,1 g, 24,0 mmol, 1,00 eq) trong THF (80,0 mL) và H₂O (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến (pH = 7) với dung dịch nước HCl 1M và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại được

tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;pha động: [nước(0,05%HCl)-ACN];B%: 6%-36%,20 phút) và được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được đông khô để cho ra axit 2-(5-(2-(3-(triflometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (4,50 g, 11,4 mmol, hiệu suất 47,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,59-5,63 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,3-4,32 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 6H), 2,86-2,90 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 1H), 0,93-0,97 (m, 6H).

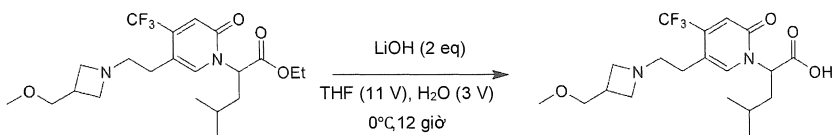
Điều chế axit 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat



Bổ sung 3-(methoxymetyl)azetidin hydroclorua (3,05 g, 22,1 mmol, 1,00 eq) và DIPEA (5,73 g, 44,3 mmol, 7,72 mL, 2,00 eq) vào hỗn hợp của etyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (11,0 g, 22,1 mmol, 1,00 eq) trong DCE (100 mL) ở 25 °C và khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (9,40 g, 44,3 mmol, 2,00 eq) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (100 mL) và được chiết với DCM (50,0 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (9,50 g, 21,9 mmol, hiệu suất 99,0%) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

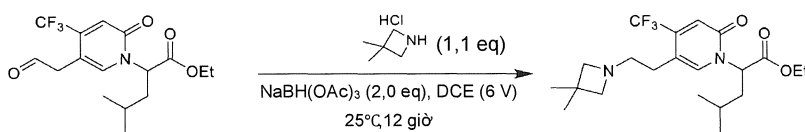
Bước 2: axit 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Bổ sung LiOH.H₂O (1,84 g, 43,9 mmol, 2,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (9,50 g, 21,9 mmol, 1,00 eq) trong THF (80,0 mL) và H₂O (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến (pH = 7) với dung dịch nước HCl 1M và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; pha động: [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 6%-36%, 20 phút) và được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được đông khô để cho ra axit 2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (5,10 g, 12,6 mmol, hiệu suất 57,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,58-5,62 (m, 1H), 4,07-4,26 (m, 4H), 3,36-3,49 (m, 7H), 3,07 (s, 1H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 2H), 1,37-1,41 (m, 1H), 0,94-0,97 (m, 6H).

Điều chế axit 2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

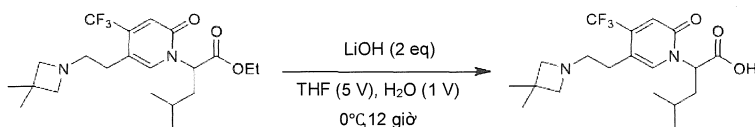
Bước 1: ethyl 2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung 3,3-dimethylazetidin hydroclorua (6,16 g, 50,7 mmol, HCl) và DIPEA (11,9 g, 92,1 mmol, 16,1 mL) vào hỗn hợp của ethyl 4-methyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (20 g, 46,1 mmol) trong DCE (140 mL) ở 25 °C. Sau khi khuấy ở 10 °C trong 10 phút, NaBH(OAc)₃ (19,5 g, 92,1 mmol) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (200 mL) và hỗn hợp được chiết với DCM (200 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (200 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-

1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (20 g) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

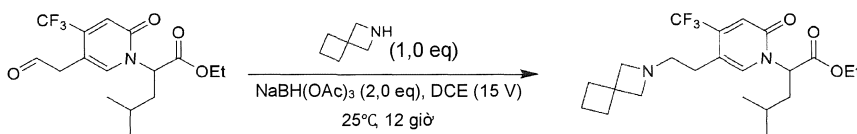
Bước 2: axit 2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Bổ sung LiOH.H₂O (4,03 g, 96,0 mmol) trong một phần ở 15 °C dưới N₂ vào hỗn hợp của etyl 2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (20 g, 48,0 mmol) trong THF (100 mL) và H₂O (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 15 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến (pH = 6) với HCl 1M và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (môi trường HCl), được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được đông khô để cho ra axit 2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (6,55 g, 16,7 mmol, 28% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu hồng. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,59-5,63 (dd, *J* = 4,0 Hz, 12 Hz, 1H), 4,02-4,04 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 0,95-0,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H)

Điều chế axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

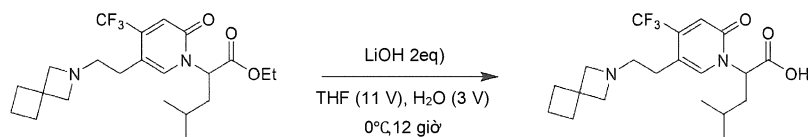
Bước 1: etyl 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung 2-azaspiro[3,3]heptan (2,96 g, 22,1 mmol, 1,00 *eq*, HCl) và DIPEA (5,73 g, 44,3 mmol, 7,72 mL, 2,00 *eq*) vào hỗn hợp của etyl 4-methyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (11,0 g, 22,1 mmol, độ tinh khiết 70,0%, 1,00 *eq*) trong DCE (100 mL) ở 25 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 10 phút, natri

triastetoxiborohydrua (9,40 g, 44,3 mmol, 2,00 eq) được bổ sung ở 5 °C và được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (100 mL) và được chiết với DCM (50,0 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (9,49 g, 22,1 mmol, hiệu suất 99,9%) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

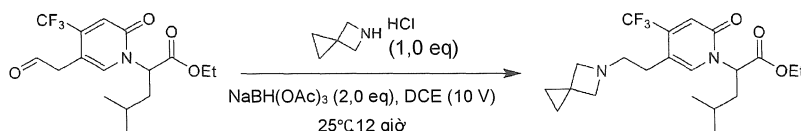
Bước 2: axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Bổ sung LiOH.H₂O (1,86 g, 44,3 mmol, 2,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (9,50 g, 22,1 mmol, 1,00 eq) trong THF (80,0 mL) và H₂O (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến (pH = 7) với dung dịch nước HCl 1M và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; pha động: [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 6%-36%, 20 phút) và được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được đông khô để cho ra axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (5,50 g, 13,3 mmol, hiệu suất 60,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,60-5,64 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 6H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,37-1,39 (m, 1H), 0,94-0,97 (m, 6H).

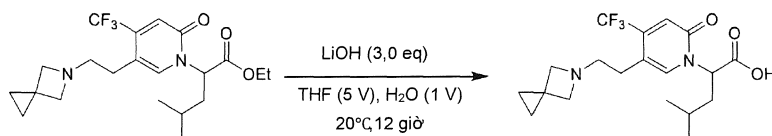
Điều chế axit 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung 5-azaspiro[2,3]hexan (2,05 g, 17,1 mmol, 0,85 *eq*, HCl) vào hỗn hợp của ethyl 4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (10,0 g, 20,1 mmol, độ tinh khiết 70,0%, 1,00 *eq*) trong DCE (100 mL) ở 25 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 10 phút, natri triaxetoxiborohydrua (8,54 g, 40,3 mmol, 2,00 *eq*) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (100 mL) và được chiết với DCM (50,0 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để cho ra phần sót lại. Phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, Ete dầu hỏa: Etyl axetat = 100: 1 đến 0: 1) để tạo ra ethyl 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (5,10 g, 12,3 mmol, hiệu suất 61,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

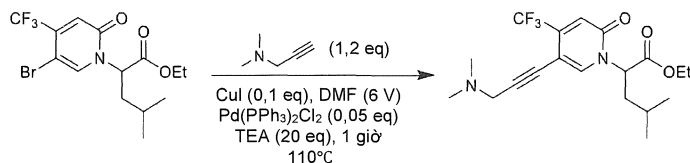
Bước 2: axit 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic



Bổ sung LiOH.H₂O (1,55 g, 36,9 mmol, 3,00 *eq*) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoat (5,10 g, 12,3 mmol, 1,00 *eq*) trong THF (30,0 mL) và H₂O (3,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến (pH = 7) với dung dịch nước HCl 1M và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; pha động: [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 25 phút) và được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó được đông khô để cho ra axit 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (2,40 g, 5,53 mmol, hiệu suất 44,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,2Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,34-1,39 (m, 1H), 0,94-0,97 (m, 6H), 0,81 (s, 4H).

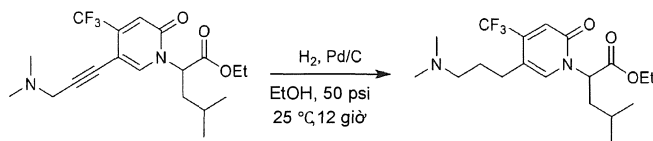
Điều chế axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



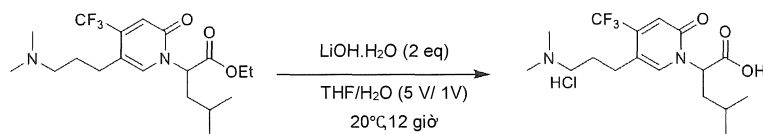
Bổ sung N,N-dimethylprop-2-yn-1-amin (19,1 g, 230 mmol, 24,4 mL, 1,3 eq), CuI (3,37 g, 17,7 mmol, 0,10 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,21 g, 8,85 mmol, 0,05 eq) và TEA (358 g, 3,54 mol, 493 mL, 20 eq) vào dung dịch của etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (68,0 g, 177 mmol, 1,00 eq) trong THF (408 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được rửa hai lần với dung dịch amoni clorua bão hòa và một lần với nước muối. Các pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa: Etyl axetat=3 : 1) để cho ra etyl 2-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (20,0 g, 51,8 mmol, hiệu suất 29,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: etyl 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat



Bổ sung Pd/C (6,00 g, 2,59 mmol, độ tinh khiết 5%, 0,05 eq) vào dung dịch của etyl 2-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (20,0 g, 51,8 mmol, 1 eq) trong EtOH (200 mL). Hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển H₂ (50 psi) ở 15 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc để cho ra etyl 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (19,7 g, 44,4 mmol, hiệu suất 85,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

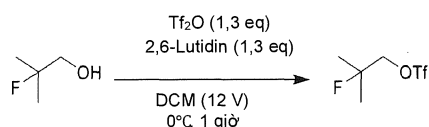
Bước 3: axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic



Bổ sung LiOH.H₂O (4,23 g, 101 mmol, 2,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoat (19,7 g, 50,4 mmol, 1 eq) trong THF (98,0 mL) và H₂O (20,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20 °C và được khuấy ở 20 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 với dung dịch nước HCl 1N và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 10 um); pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 20 phút) để tạo ra axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (5,40 g, 13,5 mmol, hiệu suất 26,8%, HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR: 400 MHz D₂O δ: 7,71 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,40-5,45 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65-2,67 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,25-1,30 (m, 1H), 0,86 (s, 9H)

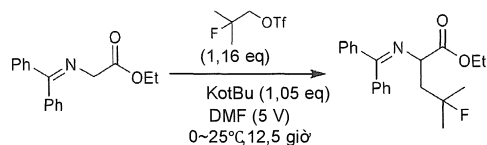
Điều chế axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoic

Bước 1: 2-flo-2-methylpropyl triflometansulfonat



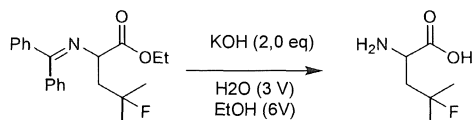
Bổ sung Tf₂O (398 g, 1,41 mol, 233 mL, 1,30 eq) nhỏ giọt ở 0 °C vào dung dịch của alcohol (100 g, 1,09 mol, 1,00 eq) và 2,6-LUTIDINE (151 g, 1,41 mol, 164 mL, 1,30 eq) trong DCM (1,20 L). Dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa với HCl 1 N (2 x 1,00 L) và NaHCO₃ bão hòa (2 x 1,00 L). Lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không (150 mbar, 25 °C) để cho ra 2-flo-2-methylpropyl triflometansulfonat (214 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 2: etyl 2-((diphenylmetylen)amino)-4-flo-4-metylpentanoat



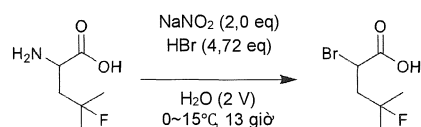
Bổ sung etyl 2-((diphenylmetylen)amino)axetat (220 g, 823 mmol, 1,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của KOtBu (97,0 g, 864 mmol, 1,05 eq) trong DMF (1,10L). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, 2-flo-2-metylpropyl triflometansulfonat (214 g, 955 mmol, 1,16 eq) được bổ sung. Phản ứng dung dịch được làm ấm đến 25 °C và được khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được rót vào trong dung dịch nước NH₄Cl 5% (0,80 L) và được chiết với EtOAc (2,00 L và 1,00 L). Các lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: etyl axetat = 100: 1 ~ 0 : 1) để tạo ra etyl 2-((diphenylmetylen)amino)-4-flo-4-metylpentanoat (220 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: axit 2-amino-4-flo-4-metylpentanoic



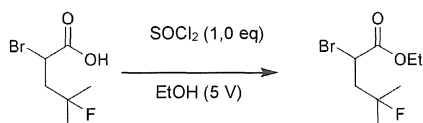
Bổ sung KOH (72,3 g, 1,29 mol, 2,00 eq) trong H₂O (660 mL) ở 25 °C vào dung dịch của etyl 2-((diphenylmetylen)amino)-4-flo-4-metylpentanoat (220 g, 644 mmol, 1,00 eq) trong EtOH (1,32 L). Phản ứng dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở 25 °C. Phản ứng được điều chỉnh đến pH=7 với HCl (1 M). Phản ứng dung dịch được chiết với EtOAc (0,80 L x 2), pha nước tổ hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để cho ra axit 2-amino-4-flo-4-metylpentanoic (203 g, độ tinh khiết 48%, HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. ¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ: 4,00-4,03 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 6H).

Bước 4: axit 2-brom-4-flo-4-metylpentanoic



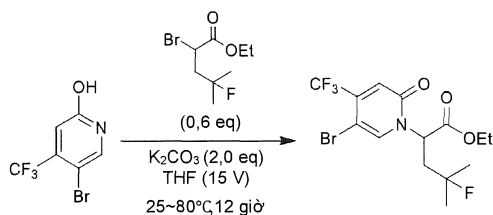
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của NaNO_2 (151 g, 2,19 mol, 2,00 eq) trong H_2O (608 mL) ở 0 °C vào dung dịch của axit 2-amino-4-flo-4-metylpentanoic (203 g, 1,09 mol, 1,00 eq, HCl) trong HBr (4 M, 1,29 L, 40% độ tinh khiết, 4,72 eq). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, được làm ấm đến 15 °C và được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết với MTBE (1,00 L và 500 mL). Các lớp hữu cơ được tổ hợp, được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Phần sót lại được hòa tan trong MTBE (50,0 mL) và được cô đặc dưới chân không để cho ra axit 2-brom-4-flo-4-metylpentanoic (127 g) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. $^1\text{H NMR}$: 400 MHz CDCl_3 δ : 4,61-4,65 (m, 1H), 4,41-4,44 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 1,21-1,48 (m, 6H).

Bước 5: etyl 2-brom-4-flo-4-metylpentanoat



Bổ sung SOCl_2 (70,9 g, 596 mmol, 43,2 mL, 1,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của axit 2-brom-4-flo-4-metylpentanoic (127 g, 596 mmol, 1,00 eq) trong EtOH (520 mL). Phản ứng dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở 60 °C. Dung dịch được rót vào trong H_2O (400 mL) và được chiết với MTBE (500 mL x 2). Phần hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (500 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu hỏa:etyl axetat = 100:1 đến 10:1) để tạo ra etyl 2-brom-4-flo-4-metylpentanoat (90,0 g) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H NMR}$: 400 MHz CDCl_3 δ : 4,38-4,42 (m, 1H), 4,21-4,26 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,25-2,26 (m, 1H), 0,85-1,39 (m, 9H).

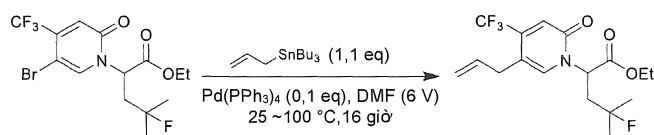
Bước 6: etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat



Bổ sung etyl 2-brom-4-flo-4-metylpentanoat (151 g, 622 mmol, 2,50 eq) ở 0 °C vào dung dịch của 5-brom-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (60,0 g, 249 mmol, 1,00 eq) và K_2CO_3

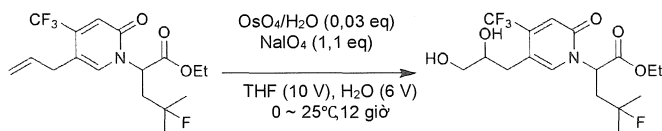
(103 g, 747 mmol, 2,00 eq) trong THF (900 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70 °C và được khuấy ở 70 °C trong 12 giờ. Phản ứng được rót vào trong dung dịch nước NH₄Cl (1,00 L) ở 0 °C và được chiết với MBTE (1,00 L và 500 mL). Lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: etyl axetat = 100 : 1 ~ 0 : 1) để cho ra etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat (40,0 g, 99,5 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 7,66 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,30-2,32 (m, 1H), 1,26-1,59 (m, 9H).

Bước 6: etyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat



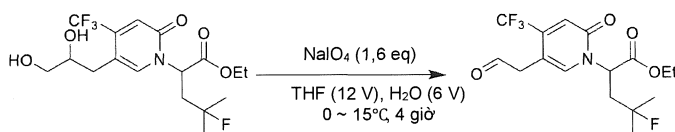
Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (7,18 g, 6,22 mmol, 0,10 eq) trong một phần ở 25 °C dưới N₂ vào dung dịch của etyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat (25,0 g, 62,2 mmol, 1,00 eq) và allyltributylstannan (24,5 g, 74,0 mmol, 22,7 mL, 1,10 eq) trong DMF (150 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100 °C và được khuấy ở 100 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch của KF (10,0 eq) trong H₂O (200 mL) và etyl axetat (200 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở 15 °C trong 0,5 giờ, được lọc và phần lọc được chiết với etyl axetat (300 mL và 200 mL). Lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu hỏa: etyl axetat = 100 : 1 ~ 0 : 1) to afford etyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat (19,8 g, 54,5 mmol, hiệu suất 87,7 %) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,88-5,93 (m, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 2H), 3,29-3,30 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 0,93-1,40 (m, 9H).

Bước 7: etyl 2-(5-(2,3-dihydroxypropyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat



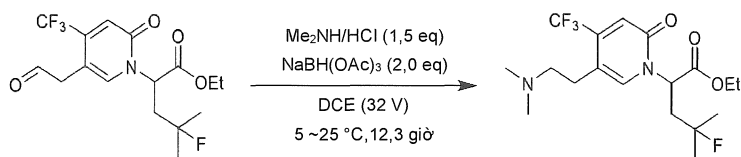
Bổ sung $\text{K}_2\text{OsO}_4/2\text{H}_2\text{O}$ (602 mg, 1,64 mmol, 0,03 eq) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-fluoro-4-methylpentanoat (19,8 g, 54,5 mmol, 1,00 eq) trong THF (198 mL) và H_2O (20,0 mL). Sau đó dung dịch của NaIO_4 (11,7 g, 54,5 mmol, 3,02 mL, 1,00 eq) trong H_2O (100 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 0 °C và dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Dung dịch được làm ấm đến 25 °C và được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa (200 mL) và được lọc. Phần lọc được chiết với ethyl axetat (500 mL x 2), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra ethyl 2-(5-(2,3-dihydroxypropyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-fluoro-4-methylpentanoat (21,0 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 8: ethyl 4-fluoro-4-methyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



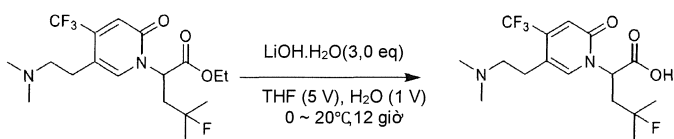
Bổ sung dung dịch của NaIO_4 (17,0 g, 79,3 mmol, 4,39 mL, 1,50 eq) trong H_2O (100 mL) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-(2,3-dihydroxypropyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-fluoro-4-methylpentanoat (21,0 g, 52,9 mmol, 1,00 eq) trong THF (252 mL). Dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, được làm ấm đến 25 °C và được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa (150 mL) và được lọc. Phần lọc được chiết với ethyl axetat (250 mL x 2) và lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với HCl 1 N (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được lọc. AcOH (21,0 mL) được bổ sung vào phần lọc và dung dịch được cô đặc dưới chân không để cho ra ethyl 4-fluoro-4-methyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (21,0 g) dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 9: ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-fluoro-4-methylpentanoat



Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (15,4 g, 72,8 mmol, 2,00 eq) và DIEA (9,41 g, 72,8 mmol, 12,7 mL, 2,00 eq) ở 25 °C vào dung dịch của ethyl 4-flo-4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (13,3 g, 36,4 mmol, 1,00 eq) trong DCE (80,0 mL). Dung dịch được khuấy ở 25 °C trong 20 phút, được làm mát xuống 5 °C và $\text{Me}_2\text{NH}/\text{HCl}$ (4,45 g, 54,6 mmol, 1,50 eq) được bổ sung. Phản ứng dung dịch được làm ấm đến 25 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (50,0 mL) và được chiết với DCM (100 mL). Lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra 6-6 (14,9 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu. Hợp chất ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoat được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 10: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoic

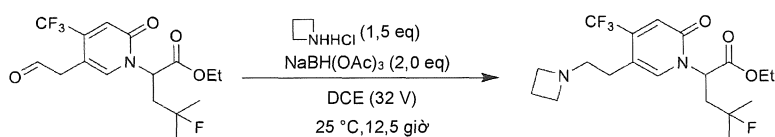


Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,76 g, 113 mmol, 3,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoat (14,9 g, 37,8 mmol, 1,00 eq) trong THF (75,0 mL) và H_2O (15,0 mL). Phản ứng dung dịch được làm ấm đến 20 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 với HCl 1 N (50,0 mL) và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Agela DuraShell C18 250 * 80 mm * 10 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 5% - 30%, 20 phút). Sau đó dung dịch được cô đặc dưới chân không để cho ra 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoic axit (2,00 g, 5,35 mmol, hiệu suất 14,2%, độ tinh khiết 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR: 400 MHz D_2O δ : 7,79 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,51–5,53 (m, 1H), 3,27–

3,31 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,49-2,58 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 24,4$ Hz, 6H).

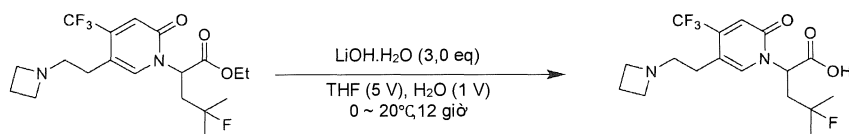
Điều chế axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoic

Bước 1: etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat



Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (24,4 g, 115 mmol, 2,00 eq) ở 25 °C vào dung dịch của etyl 4-flo-4-metyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (21,0 g, 57,5 mmol, 1,00 eq) trong DCE (126 mL). Dung dịch được khuấy ở 25 °C trong 20 phút, được làm mát xuống 5 °C và azetidin-HCl (5,38 g, 57,5 mmol, 1,00 eq) được bổ sung. Phản ứng dung dịch được làm ấm đến 25 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (50,0 mL) và được chiết với DCM (100 mL). Lớp hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat (11,5 g, 25,2 mmol, hiệu suất 43,8%) dưới dạng dầu màu nâu. HNMR: 400 MHz CDCl_3 δ : 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,47-5,50 (m, 1H), 4,14-4,25 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 3H), 2,17-2,76 (m, 6H), 1,25-1,47 (m, 9H).

Bước 2: axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoic

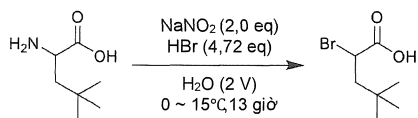


Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,75 g, 113,19 mmol, 3,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoat (11,5 g, 28,30 mmol, 1,00 eq) trong THF (69,0 mL) và H_2O (36,0 mL). Phản ứng dung dịch được làm ấm đến 20 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều

chỉnh đến pH = 7 với HCl 1 N (50,0 mL) và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (0,10 % NH₃•H₂O) để cho ra axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoic (5,00 g, 12,8 mmol, hiệu suất 45,1%) dưới dạng chất rắn có màu gần như màu trắng. ¹H NMR: 400 MHz D₂O δ: 7,70 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,49-3,53 (m, 4H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 4H), 2,15-2,18 (m, 2H), 1,29-1,42 (m, 6H).

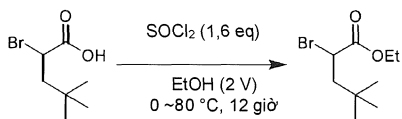
Điều chế etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-methylpentanoat

Bước 1: axit 2-brom-4,4-dimethylpentanoic



Dung dịch của axit 2-amino-4,4-dimethylpentanoic (35,0 g, 241 mmol, 1,00 eq) trong HBr (4 M, 284 mL, 40% độ tinh khiết, 4,72 eq) được bổ sung nhỏ giọt trên NaNO₂ (16,6 g, 241 mmol, 1,00 eq) trong H₂O (70,0 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, được làm ấm đến 15 °C và được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết với MTBE (20,0 mL). Lỏng hữu cơ được rửa với nước muối (20,0 mL), được làm khô qua natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần sót lại được hòa tan trong MTBE (20,0 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm để cho ra để cho ra axit 2-brom-4,4-dimethylpentanoic (31,0 g) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. ¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 4,28-4,32 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 0,95 (s, 9 H).

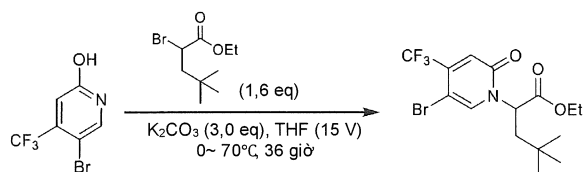
Bước 2: etyl 2-brom-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung SOCl₂ (28,2 g, 237 mmol, 17,2 mL, 1,60 eq) ở 0 °C vào dung dịch của axit 2-brom-4,4-dimethylpentanoic (31,0 g, 148 mmol, 1,00 eq) trong EtOH (62 mL). Dung dịch được làm ấm đến 80 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và phần sót lại được hòa tan trong MTBE (60 mL) và được rửa với dung dịch

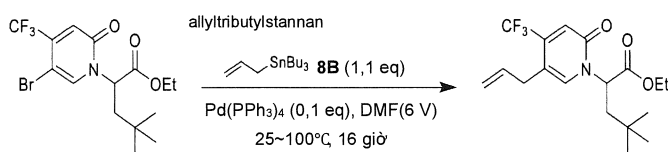
nước NaHCO₃ (60 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không để cho ra ethyl 2-brom-4,4-dimethylpentanoat (29,0 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 4,20-4,30 (m, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,29-1,32(m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Bước 3: ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung ethyl 2-brom-4,4-dimethylpentanoat (28,0 g, 118 mmol, 1,30 eq) ở 0 °C vào dung dịch của 5-brom-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (22,0 g, 90,9 mmol, 1,00 eq) và K₂CO₃ (37,7 g, 273mmol, 3,00 eq) trong THF (330 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70 °C và được khuấy trong 14 giờ. Phản ứng được rót vào trong nước (400 mL) và được chiết với MTBE (400 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (200 mL x 2), được làm khô với Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa: Etyl axetat = 3 : 1) để cho ra ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (23,0 g, 57,8 mmol, hiệu suất 63,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

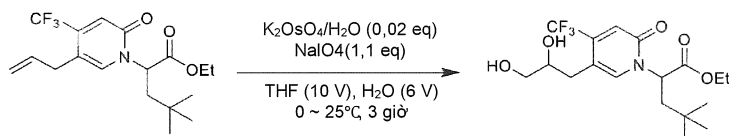
Bước 4: ethyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (3,34 g, 2,89 mmol, 0,05 eq) trong một phần ở 20 °C vào hỗn hợp của ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (23,0 g, 57,8 mmol, 1,00 eq) và allyltributylstannan (21,0 g, 63,5 mmol, 19,5 mL, 1,10 eq) trong DMF (132 mL). Phản ứng được thanh tẩy với N₂ (3x) và được khuấy ở 100 °C trong 4 giờ dưới N₂. Phản ứng được hòa tan trong nước (100 mL) và KF (23,0 g), được chiết với MTBE (100 mL), được làm khô với Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa: Etyl

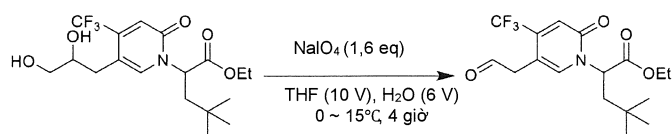
axetat=3 : 1) để cho ra etyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (15,0 g, 41,74 mmol, hiệu suất 72,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: etyl 2-(5-(2,3-dihydroxypropyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (362 mg, 982. μ mol, 0,02 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-allyl-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (15,0 g, 49,1 mmol, 1,00 eq) trong H_2O (15,0 mL) và THF (150 mL). Dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 15 phút. Sau đó dung dịch của $NaIO_4$ (11,6 g, 54,0 mmol, 2,99 mL, 1,10 eq) trong H_2O (15,0 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 0 °C và được khuấy trong 2 giờ ở 0 °C. Phản ứng được làm ấm đến 25 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch Na_2SO_3 bão hòa, được chiết với EtOAc (200 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra etyl 2-(5-(2,3-dihydroxypropyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (16,9 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

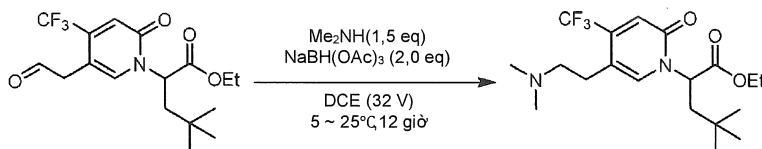
Bước 6: etyl 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat



Bổ sung dung dịch của $NaIO_4$ (14,7 g, 68,7 mmol, 3,81 mL, 1,60 eq) trong H_2O (100 mL) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-(2,3-dihydroxypropyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (16,9 g, 43,0 mmol, 1,00 eq) trong THF (200 mL). Dung dịch được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, sau đó được làm ấm đến 25 °C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch Na_2SO_3 bão hòa và được chiết với EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch HCl 1 N và nước muối, sau đó được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc. AcOH được bổ sung vào phần lọc và nồng độ dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoethyl)-4-

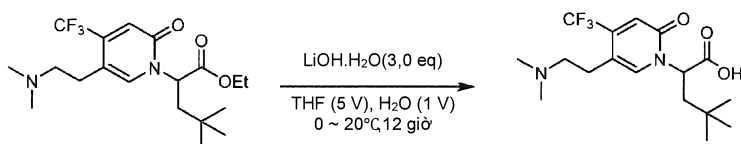
(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (16,8 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 7: etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung Me_2NH (2,84 g, 34,9 mmol, 1,50 eq) ở 25 °C vào dung dịch của etyl 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (8,40 g, 23,3 mmol, 1,00 eq) trong DCE (268 mL). Dung dịch được khuấy ở 25 °C trong 15 phút, sau đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,85 g, 46,5 mmol, 2,00 eq) được bổ sung từng phần ở 5 °C, và dung dịch được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (200 mL) và được chiết với DCM (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (7,30 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 8: axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic

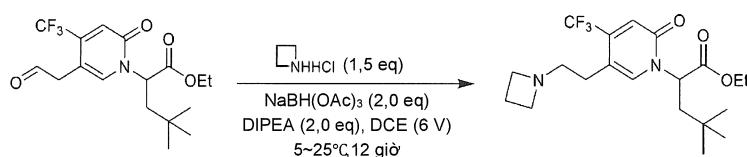


Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,57 g, 37,4 mmol, 2,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (7,30 g, 18,7 mmol, 1,00 eq) trong THF (36,5 mL) và H_2O (7,30 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 với dung dịch nước HCl 1N và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 250*50mm*15um; pha động: [nước (0,1%TFA)-ACN]; B%: 10%-35%, 20 phút). Quá trình đông khô cho ra axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-

(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic (0,51 g, 511 μ mol, 2,74% hiệu suất, HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR: 400 MHz D_2O δ : 7,89 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,45-5,47 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 0,78 (s, 9H)

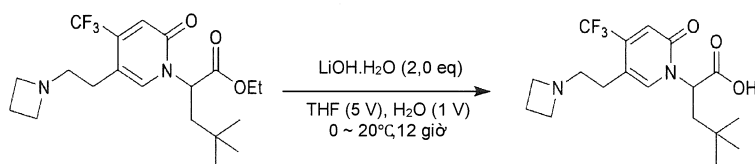
Điều chế etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat

Bước 1: etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung azetidin hydroclorua (3,26 g, 34,9 mmol, 1,50 eq) và DIPEA (6,01 g, 46,5 mmol, 8,10 mL, 2,00 eq) ở 25 °C vào dung dịch của etyl 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-5-(2-oxoetyl)-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoat (8,40 g, 23,3 mmol, 1,00 eq) trong DCE (268 mL). Dung dịch được khuấy trong 15 phút, sau đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,85 g, 46,5 mmol, 2,00 eq) được bổ sung từng phần ở 5 °C, và dung dịch được khuấy ở 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (200 mL) và được chiết với DCM (100 mL). Lốp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để cho ra etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (10,9 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 2: axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic

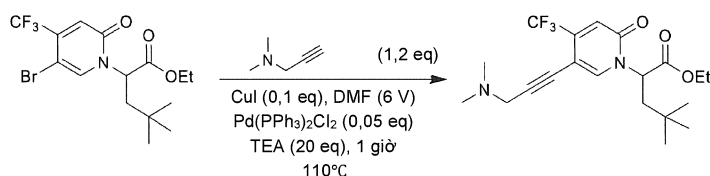


Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,27 g, 54,2 mmol, 2,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của etyl 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (10,9 g, 27,0 mmol, 1,00 eq) trong THF (54,5 mL) và H_2O (10,9 mL). Hỗn hợp phản ứng được

làm ấm đến 20 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 với dung dịch nước HCl 1N và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 250*50mm*15um; pha động: [nước (0,1%TFA)-ACN]; B%: 10%-35%, 23 min). Quá trình đông khô tạo ra axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic (0,32 g, 857 umol, 3,16% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng ¹H NMR: 400 MHz D₂O δ: 7,85 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,97-2,54 (m, 4H), 0,77 (s, 9H).

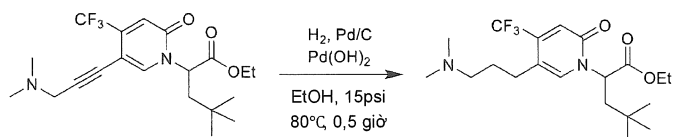
Điều chế axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic

Bước 1: ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



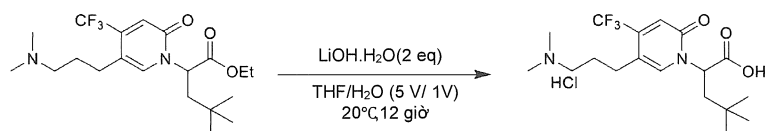
Ethyl 2-(5-brom-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (1,00 g, 2,51 mmol, 1,00 eq), N,N-dimethylprop-2-yn-1-amin (251 mg, 3,01 mmol, 320 uL, 1,20 eq), TEA (5,08 g, 50,2 mmol, 6,99 mL, 20,0 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88,1 mg, 126 umol, 0,05 eq) và CuI (47,8 mg, 251 umol, 0,10 eq) được bổ sung vào ống vi sóng trong DMF (6 mL). Ống kín được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng ở 110 °C trong 1 giờ. Phản ứng được rót vào trong nước và được chiết với MTBE (100 mL x 2). Pha hữu cơ tổ hợp được rửa với nước muối (50 mL x 2), được làm khô với Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa: Etyl axetat= 5 :1) để cho ra ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (0,52 g, 1,3 mmol, hiệu suất 52,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat



Bổ sung Pd/C (1,10 g) và Pd(OH)₂ (1,10 g) vào dung dịch của ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (3,70 g, 9,24 mmol, 1,00 eq) trong EtOH (170 mL). Hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển H₂ (50 psi) ở 80 °C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô đặc để cho ra ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 3: axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic



Bổ sung LiOH.H₂O (768 mg, 18,3 mmol, 2,00 eq) ở 0 °C vào dung dịch của ethyl 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoat (3,70 g, 9,15 mmol, 1,00 eq) trong THF (18,5 mL) và H₂O (3,70 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 7 với dung dịch nước HCl 1N và được cô đặc dưới chân không để cho ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 um); pha động: [nước(0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-35%, 20 phút) để cho ra axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic (2,2 g, 5,33 mmol, hiệu suất 58,25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR: 400 MHz D₂O δ: 7,83 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,50-5,52 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 3H), 0,82 (s, 9H).

Ví dụ 3: Tổng hợp các hợp chất ví dụ của sáng chế

Các phương pháp HPLC điều chế

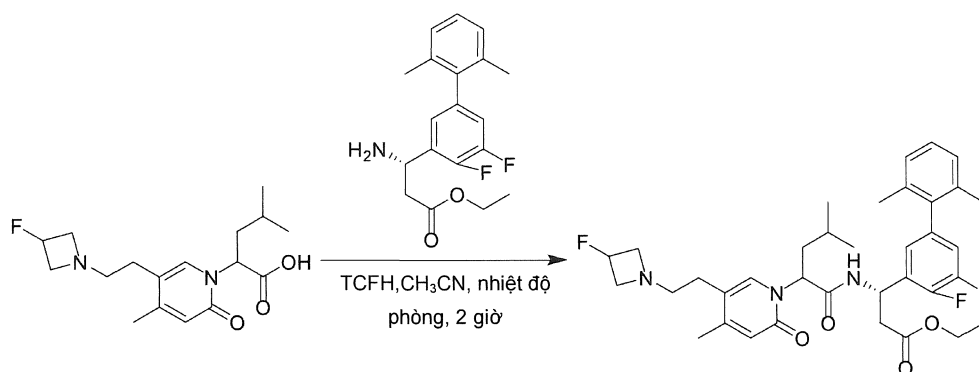
Các mẫu thô được hòa tan trong MeOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng thiết bị Gilson 215, bước sóng dò 214 nm:

HPLC điều chế A: cột: Xtimate C18, 21,2 * 250 mm, 10 μ m; pha động: Nước (amoni hydro cacbonat 10 mM), B CH₃CN; rửa giải gradient như trong văn bản; tốc độ dòng: 30 mL/phút.

HPLC điều chế B: cột: Xtimate C18, 21,2 * 250 mm, 10 μ m; pha động: Nước (axit formic 0,1%), B CH₃CN; rửa giải gradient như trong văn bản; tốc độ dòng: 30 mL/phút.

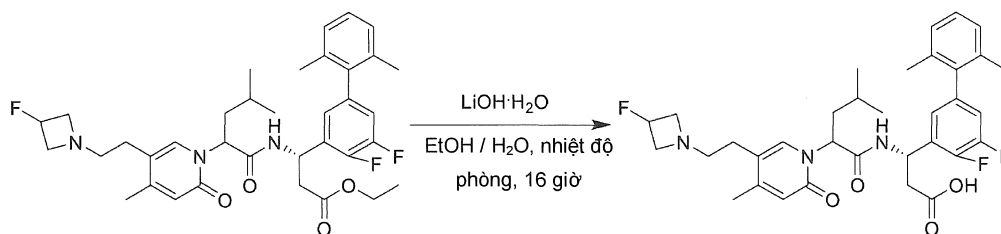
3-1. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất D-P1 và D-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (84 mg, 0,26 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (173 mg, 0,52 mmol), TCFH (94 mg, 0,34 mmol), và NMI (0,30 mL, 3,76 mmol) trong axetonitril (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 100 mL EtOAc, được rửa với nước (30 mL), nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước/TFA 0,01%, B: MeOH, 0~64%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (131 mg). Hiệu suất 79% (ESI 640,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



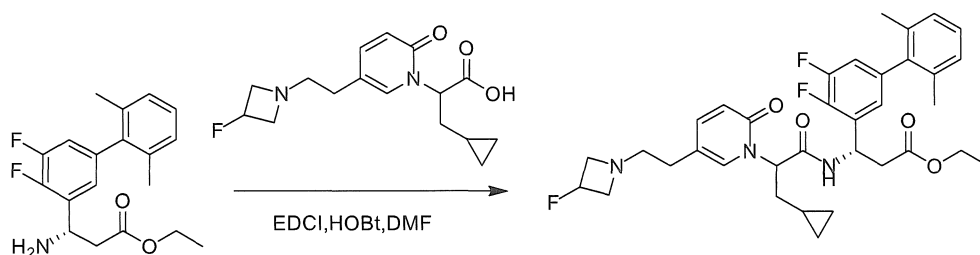
(3*S*)-etyl 3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (131 mg, 0,20 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (72 mg, 1,71 mmol) trong EtOH (12,5 mL) và H₂O (0,25 mL) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl đặc. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình D-P1 (23 mg) và D-P2 (23 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

D-P1 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 2H), 5,28 – 5,12 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,05 – 2,99 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

D-P2 ESI 612,2 (M+H)⁺, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 2H), 5,28 – 5,12 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

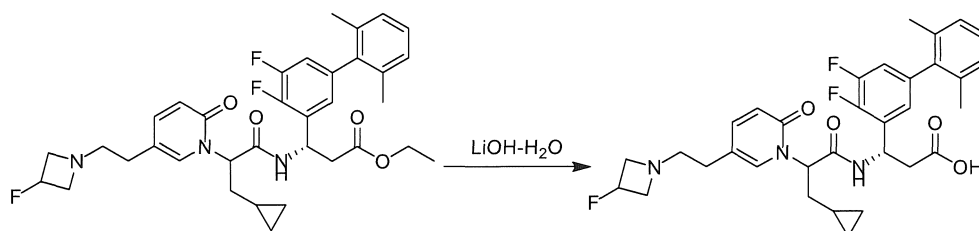
3-2. Điều chế axit (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic(các hợp chất E-P1 và E-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (90 mg, 0,27 mmol), axit 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanoic (125 mg, 0,40 mmol), HOBT (73 mg, 0,54 mmol), EDCI (104 mg, 0,54 mmol) và TEA (120 mg, 0,81 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở 50 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (60 mg). Hiệu suất 35% (ESI 624,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



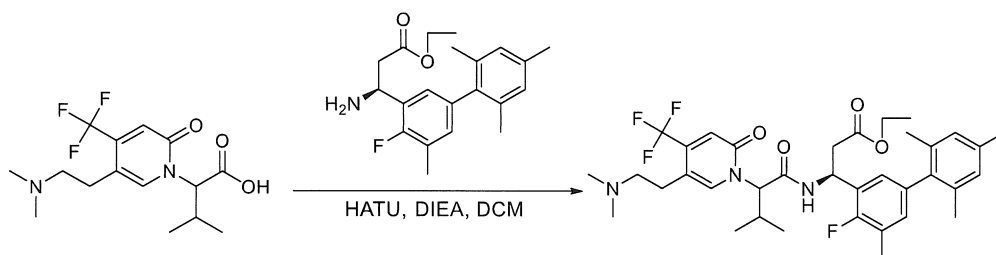
Etyl (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (50 mg, 0,08 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (13 mg, 0,32 mmol) trong MeOH (2 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình E-P1 (1 mg) và E-P2 (1 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

E-P1 ESI 596,2(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 3H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,71 – 6,70 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,97 – 2,96 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,91 (s, 5H), 1,79 (s, 3H), 0,55 (s, 1H), 0,35 – 0,34 (m, 2H), 0,07 – 0,00 (m, 2H).

E-P2 ESI 596,2(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 – 6,84 (m, 5H), 6,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,57 – 5,44 (m, 2H), 5,19 – 5,07 (m, 1H), 3,95 – 3,59 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,59 – 2,54 (m, 4H), 2,15 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 8H), 0,52 – 0,47 (m, 1H), 0,25 – 0,23 (m, 2H), 0,01 – 0,05 (m, 2H).

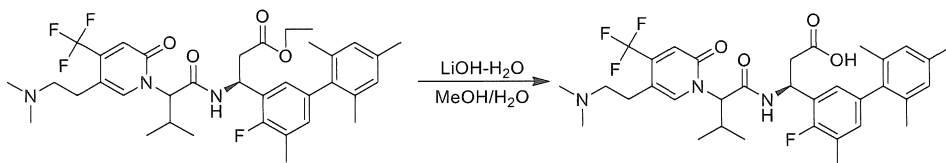
3-3. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất F-P1 và F-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanoic (150 mg, 0,45 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (154 mg, 0,45 mmol), HATU (205 mg, 0,54 mmol) và DIEA (175 mg, 1,35 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 4: 1) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu nâu (100 mg). Hiệu suất 33% (ESI 660,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic



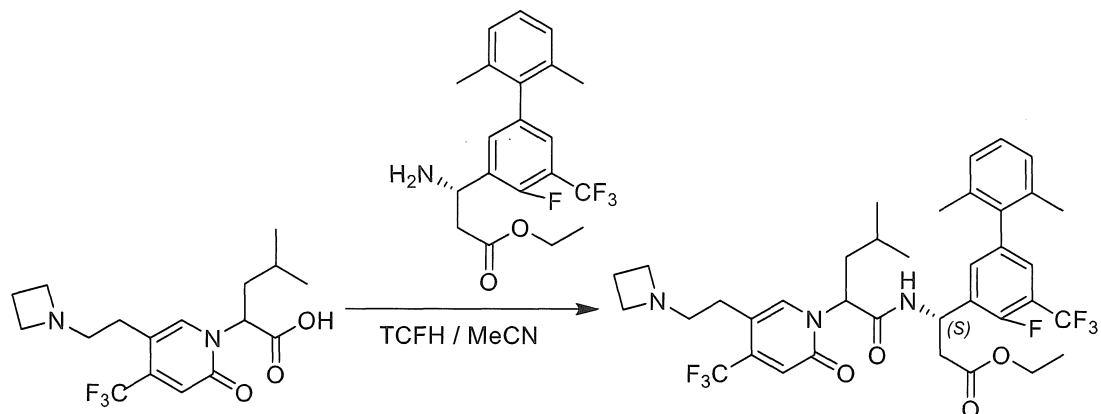
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (100 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,75 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình F-P1 (30,0 mg) và F-P2 (32,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

F-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,85 (m, 4H), 2,80 – 2,63 (m, 8H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

F-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,11 – 7,95 (m, 1H), 7,02 – 6,83 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,27 – 2,90 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 2,66 – 2,36 (m, 3H), 2,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 1,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,82 – 0,66 (m, 3H).

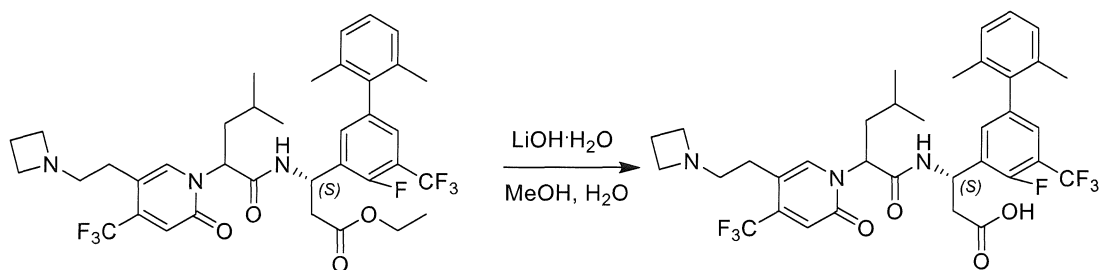
3-4. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất G-P1 và G-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,42 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (161 mg, 0,42 mmol), TCFH (235 mg, 0,84 mmol), và NMI (138 mg, 1,68 mmol) trong axetonitril (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (155 mg). Hiệu suất 51% (ESI 726,1 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (155 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (35 mg, 0,84 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh

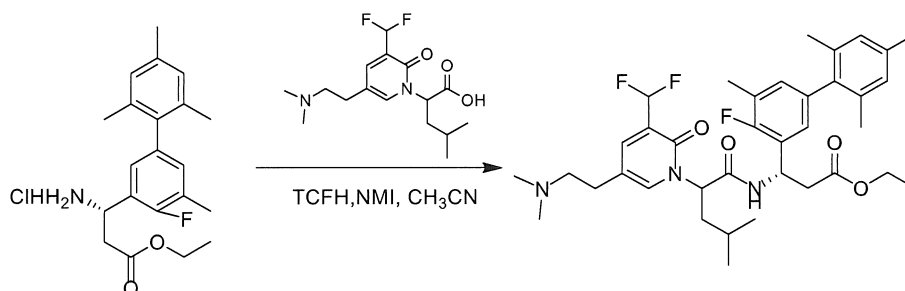
chế bằng HPLC điều chế A (30-65% MeCN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình G-P1 (37,8 mg) và G-P2 (49,6 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

G-P1 ESI 698,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,71 – 5,54 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 – 1,41 (m, 1H), 1,13 – 0,79 (m, 6H).

G-P2 ESI 698,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,813 – 5,80 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,55 – 3,34 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 7H), 1,76 – 1,61 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 0,95 – 0,83 (m, 6H).

3-5. Điều chế axit ((3*S*)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất H-P1 và H-P2)

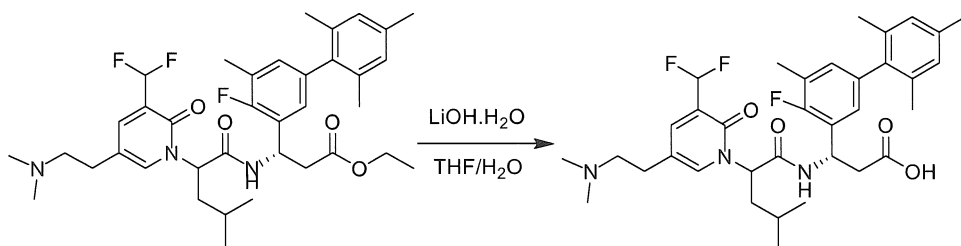
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (120 mg, 0,35 mmol), 2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic axit (138 mg, 0,42 mmol), TCFH (147 mg, 0,52 mmol) và NMI (86 mg, 1,05 mmol) trong axetonitril (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không

và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4:1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flu-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (150 mg). Hiệu suất 65,2% (ESI 656,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flu-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



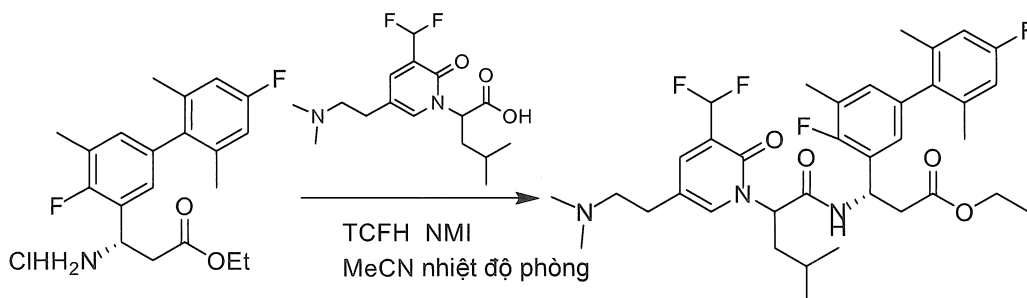
Etyl (3*S*)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flu-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (95,5mg, 2,3 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình H-P1 (24,0 mg) và H-P2 (33,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

H-P1 ESI 628,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,76 – 6,62 (m, 2H), 6,42 (t, *J* = 55,1 Hz, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 5,30 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 6H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,89 – 0,78 (m, 6H).

H-P2 ESI 628,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 2H), 6,79 – 6,71 (m, 4H), 6,49 (t, *J* = 55,1 Hz, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 0,80 – 0,77 (m, 6H).

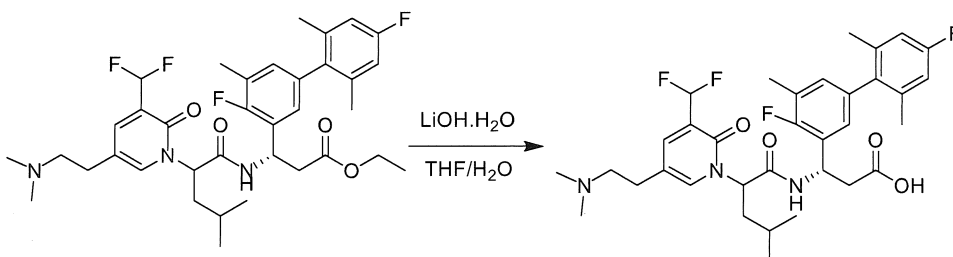
3-6. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất I-P1 và I-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,39 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (120 mg, 0,36 mmol), TCFH (120 mg, 0,54 mmol), và NMI (75 mg, 1,08 mmol) trong axetonitril (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (150 mg). Hiệu suất 63,2% (ESI 660,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



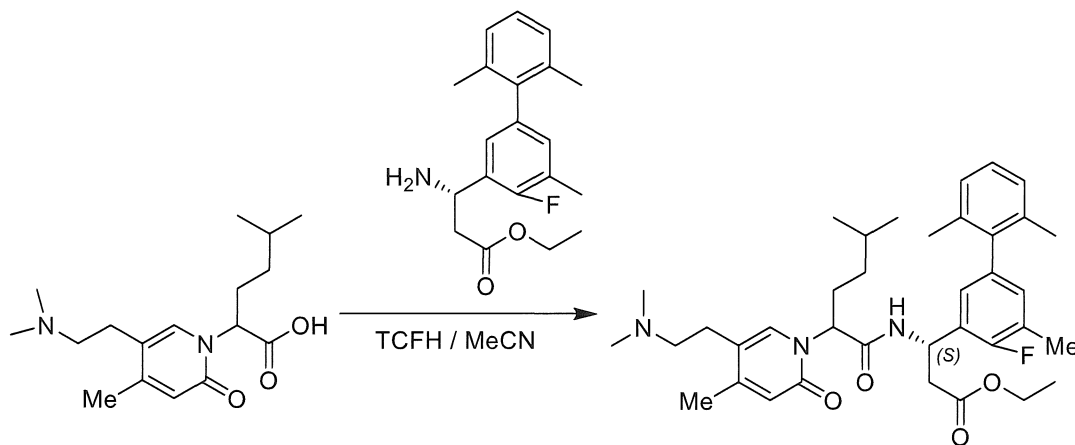
Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (150 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (100 mg, 2,3 mmol) trong EtOH (6 mL) và H₂O (0,8 mL) ở 36°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình I-P1 (20 mg) và I-P2 (22 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

I-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 2H), 6,74 – 6,67 (m, 4H), 6,46 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,48 – 5,44 (m, 1H), 5,33 – 5,30 (m, 1H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,59 – 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 – 1,83 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 1H), 0,85 – 0,75 (m, 6H).

I-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 4H), 6,65 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,63 – 5,57 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 6H).

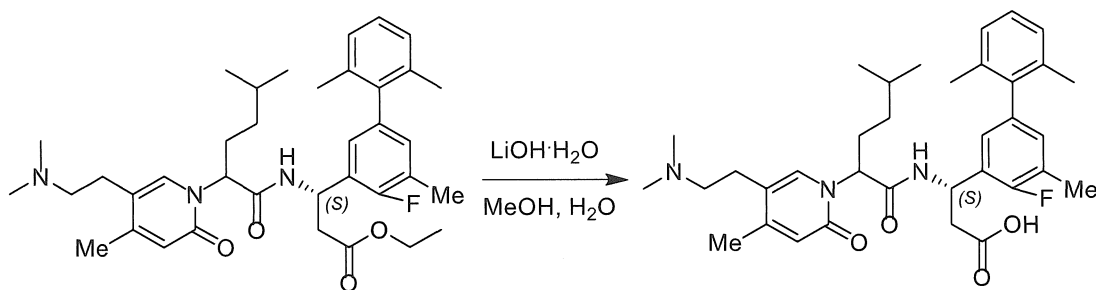
3-7. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất J-P1 và J-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanoic (150 mg, 0,49 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat (161 mg, 0,49 mmol), TCFH (274 mg, 0,98 mmol), và NMI (201 mg, 2,45 mmol) trong axetonitril (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (170 mg). Hiệu suất 56% (ESI 620,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat (170 mg, 0,27 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (57 mg, 1,35 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình J-P1 (50 mg) và J-P2 (60,4 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

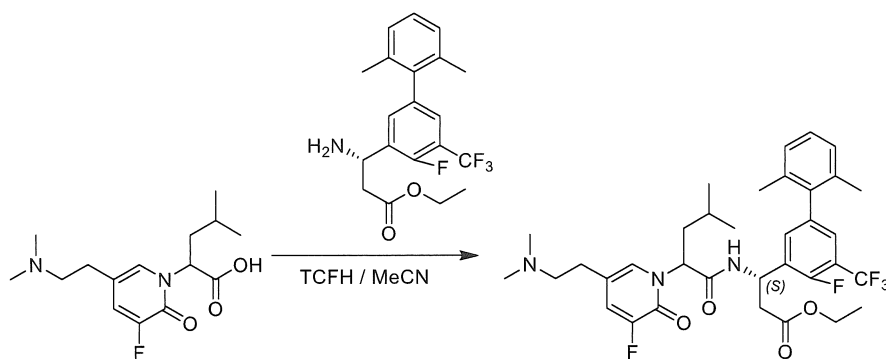
J-P1 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,49 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,26 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 6H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 2,26 (t, *J* = 15,5 Hz, 6H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 16,6 Hz, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,14 (m, 1H), 1,09 – 1,04 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 6H).

J-P2 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,67 – 5,64 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H),

3,31 – 3,25 (m, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (d, $J = 17,8$ Hz, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,19 (m, 6H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,17 – 1,09 (m, 1H), 1,07 – 1,01 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H).

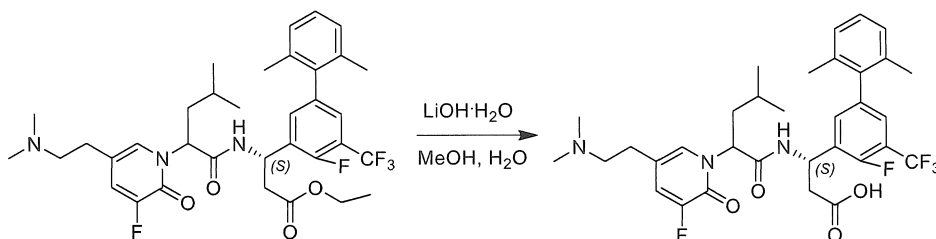
3-8. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất K-P1 và K-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (130 mg, 0,44 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (169 mg, 0,44 mmol), TCFH (246 mg, 0,88 mmol), và NMI (144 mg, 1,76 mmol) trong axetonitril (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH_4HCO_3 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 51% ($\text{ESI } 664,2 (\text{M}+\text{H})^+$).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



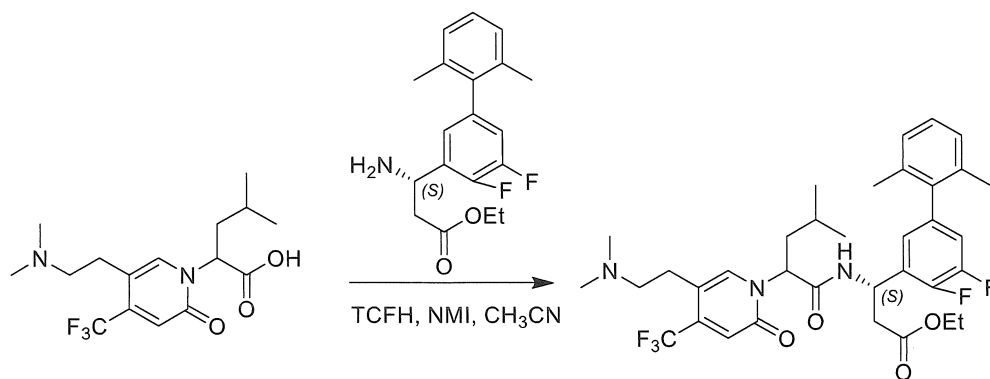
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-fluoro-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl)propanoat (150 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (39 mg, 0,92 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở 36°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình K-P1 (41 mg) và K-P2 (46,8 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

K-P1 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 2H), 2,82 – 2,64 (m, 7H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 5H), 1,94 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

K-P2 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 5,55 – 5,49 (m, 2H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 7H), 2,52 – 2,48 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 7H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,29 – 1,24 (m, 1H), 0,81 – 0,78 (m, 6H).

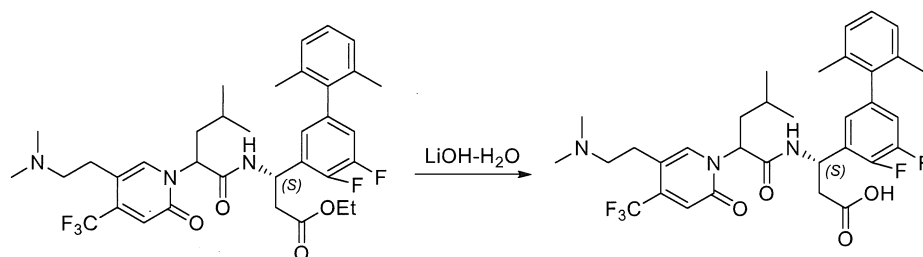
3-9. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất L-P1 và L-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (100 mg, 0,29 mmol), ethyl (S)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (96 mg, 0,29 mmol), TCFH (100 mg, 0,34 mmol) và NMI (96,0 mg, 1,14 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (131 mg). Hiệu suất 68,1% (ESI 664,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



Etyl (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (131,0 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (100,0 mg, 2,38 mmol) trong THF (2 mL) và nước (0,5 mL) ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra sản phẩm.

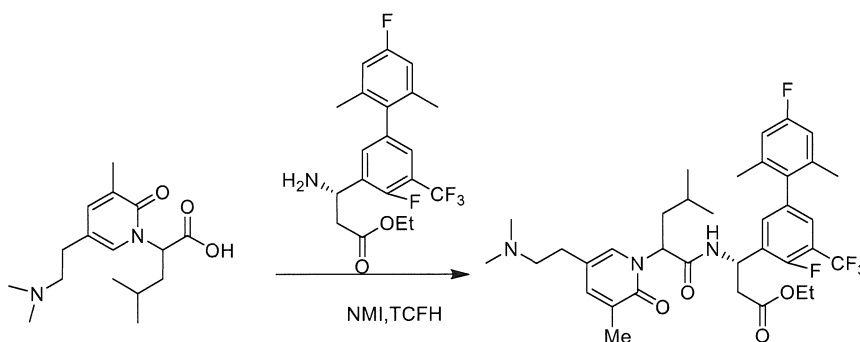
phẩm đồng phân phi đối hình L-P1 (11,1 mg) và L-P2 (19,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

L-P1 ESI 636,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,05 – 6,92 (m, 3H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,84 – 2,81 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,62 – 2,60 (m, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 0,86 – 0,81 (m, 6H).

L-P2 ESI 636,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 3H), 6,90 – 6,80 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,58 – 2,38 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 7H), 1,64 – 1,56 (m, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 1H), 0,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

3-10. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất M-P1 và M-P2)

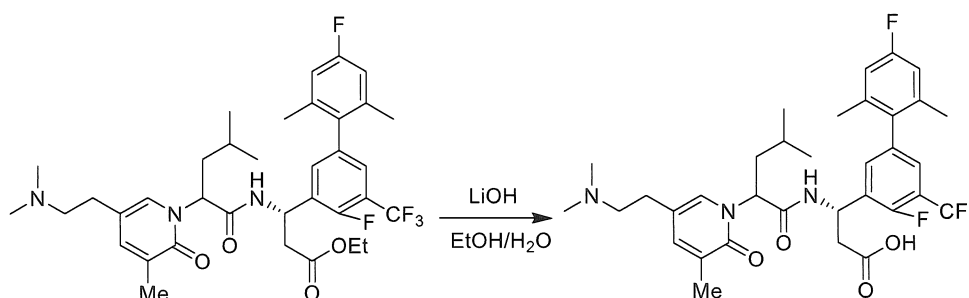
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (160 mg, 0,54 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (260 mg, 0,64 mmol), TCFH (226 mg, 0,81 mmol), NMI (221,4 mg, 2,7 mmol) và CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để

tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu không màu (180 mg). Hiệu suất 50% (ESI 678,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



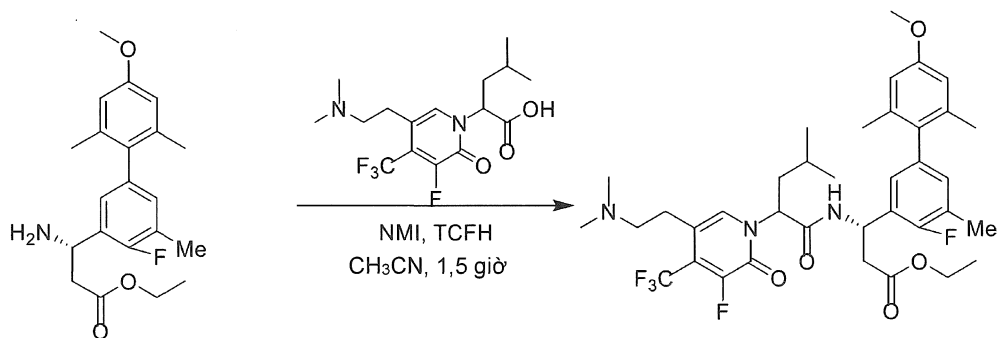
Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (180 mg, 0,26 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (39 mg, 0,92 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình M-P1 (50 mg) và M-P2 (53,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

M-P1 ESI 650,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,56 – 5,47 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 9H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 8H), 1,86 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

M-P2 ESI 650,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 5,65 – 5,54 (m, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 2,97 – 2,75 (m, 8H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 11H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 – 0,88 (m, 6H).

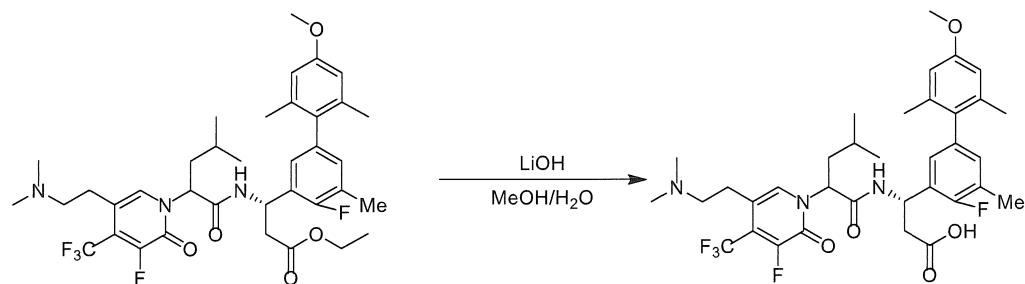
3-11. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất P-P1 và P-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (220 mg, 0,60 mmol), 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic axit (100 mg, 0,55 mmol), TCFH (230 mg, 0,82 mmol), và NMI (177 mg, 2,18 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (214 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất 56% (ESI 708,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



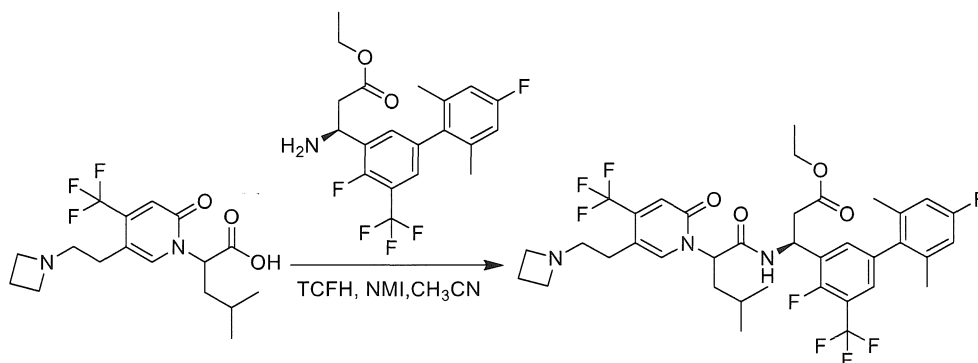
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (214 mg, 0,30 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (52 mg, 1,24 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình P-P1 (39,8 mg) và P-P2 (48,6 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

P-P1 ESI 680,4(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,88 – 6,85(m, 2H), 6,64 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 5,73 – 5,65 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,17 – 2,92 (m, 4H), 2,82 – 2,69 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 5H), 1,83 (s, 1H), 1,51 – 1,41(m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

P-P2 ESI 680,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,60 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 5,73 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 3,18 – 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 – 1,95 (m, 7H), 1,72 – 1,66 (m, 1H), 1,45 – 1,41 (m, 1H), 0,94 – 0,85 (m, 6H).

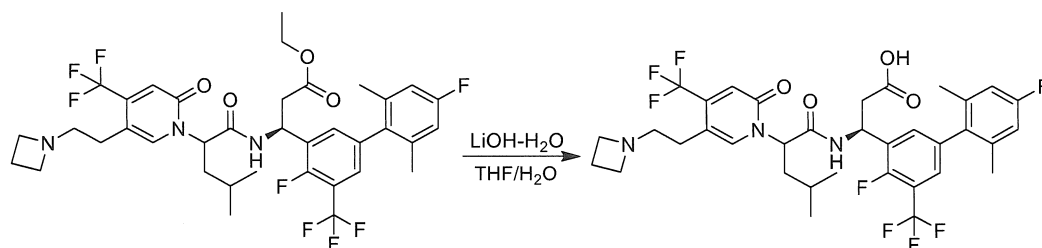
3-12. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất R-P1 và R-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (100 mg, 0,28 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (112 mg, 0,28 mmol), NMI (69 mg, 0,84 mmol) và TCFH (95 mg, 0,34 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (MeOH/DCM 7%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (180 mg). Hiệu suất 87% (ESI 744,1 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



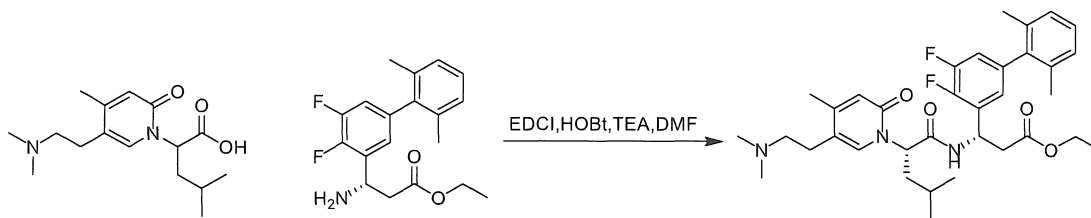
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (180 mg, 0,24 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (50 mg, 1,20 mmol) trong THF (3 mL), MeOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình R-P1 (65,0 mg) và R-P2 (35,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

R-P1 ESI 716,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,36 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 4H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

R-P2 ESI 716,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,82 – 5,78 (m, 1H), 5,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,99 – 2,80 (m, 2H), 2,69 – 2,42 (m, 4H), 2,03 – 1,92 (m, 7H), 1,76 – 1,63 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

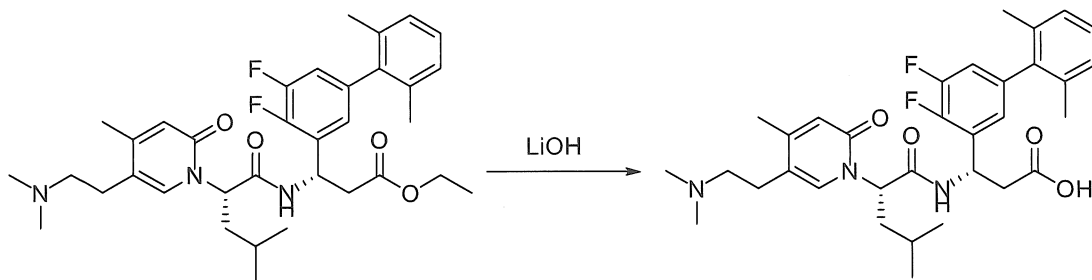
3-13. Điều chế axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất S-P1 và S-P2)

Bước 1: etyl (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (80 mg, 0,27 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100 mg, 0,30 mmol), EDCI (77 mg, 0,41 mmol), TEA (0,2 mL) và HOBt (36mg, 0,27 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (75 mg). Hiệu suất 45% (ESI 610,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



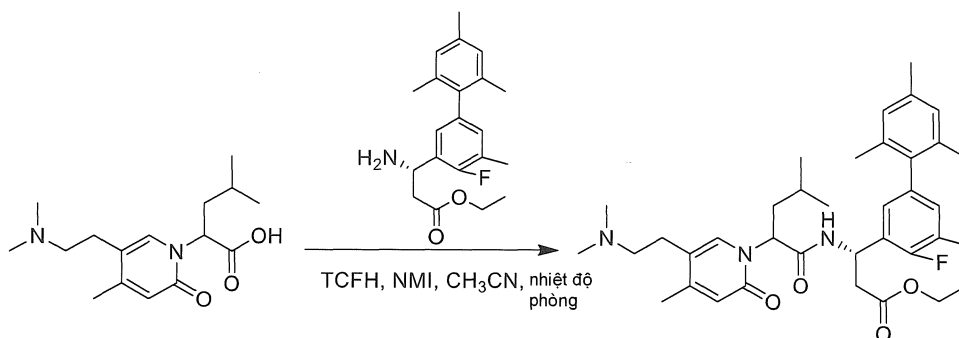
Etyl (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylptentanamido)propanoat (75 mg, 0,12 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (26 mg, 0,62 mmol) trong MeOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình S-P1 (28 mg) và S-P2 (38 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

S-P1 ESI 582,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 3,33 – 3,13 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 8H), 1,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

S-P2 ESI 582,2 (M+H)⁺, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,67 – 5,64 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 8H), 2,63 (dd, *J* = 15,2, 4,2 Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,41- 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

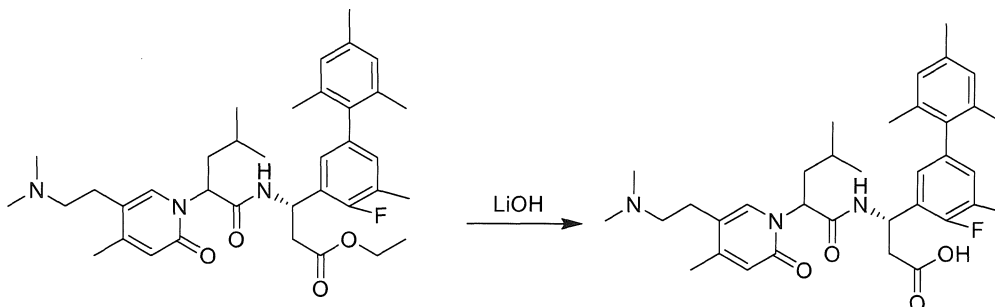
3-14. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylptentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất T-P1 và T-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylptentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (100,0 mg, 0,34 mmol), ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (117,0 mg, 0,34 mmol), TCFH (190,4 mg, 0,68 mmol), NMI (115,5 mg, 1,36 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu trắng (95,0 mg). Hiệu suất 45% (ESI 620,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



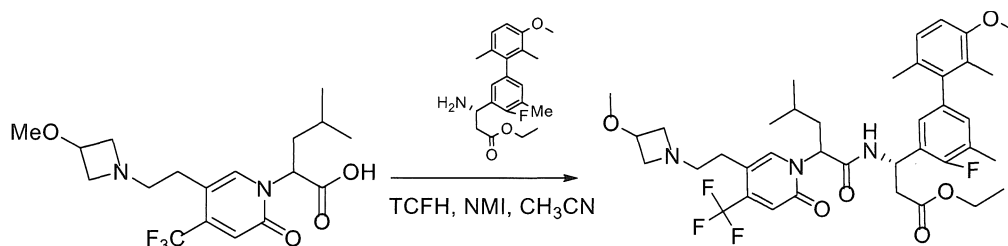
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (95,0 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (25,2 mg, 0,60 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình T-P1 (26,2 mg) và T-P2 (58,3 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

T-P1 ESI 592,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,69 – 5,56 (m, 1H), 5,53 – 5,41 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,71 – 2,51 (m, 8H), 2,36 – 2,17 (m, 9H), 2,06 – 1,88 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,51 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,82 (m, 6H).

T-P2 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,69 – 5,50 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 38,2 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 33,5 Hz, 8H), 2,70 – 2,40 (m, 2H), 2,38 – 2,19 (m, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 7H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,47 – 1,26 (m, 1H), 0,99 – 0,78 (m, 6H).

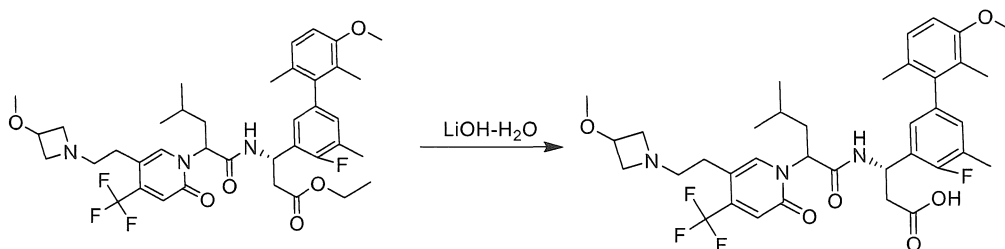
3-15. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất N-P1 và N-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (272 mg, 0,70 mmol, 1,25 *eq*), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,56 mmol, 1,00 *eq*), NMI (0,5 mL) và TCFH (232 mg, 0,83 mmol, 1,50 *eq*) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (201 mg). Hiệu suất 49% (ESI 732,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



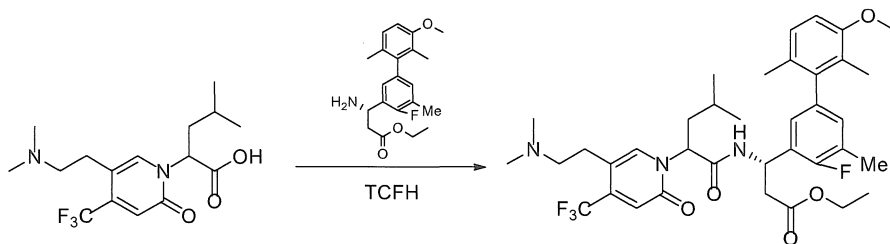
Etyl (3*S*)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (201 mg, 0,27 mmol, 1,00 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (44 mg, 1,08 mmol, 4,00 *eq*) trong MeOH (10 mL) và H₂O (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình N-P1 (31 mg) và N-P2 (41 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

N-P1 ESI 704,4(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03 – 6,79 (m, 5H), 5,69 – 5,58 (m, 2H), 4,21 – 4,18 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,24 – 3,20 (m, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 4H), 2,29(s, 3H), 1,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

N-P2 ESI 704,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,80 (m, 4H), 5,74 – 5,62 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,85 – 2,63 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,09 – 1,89 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

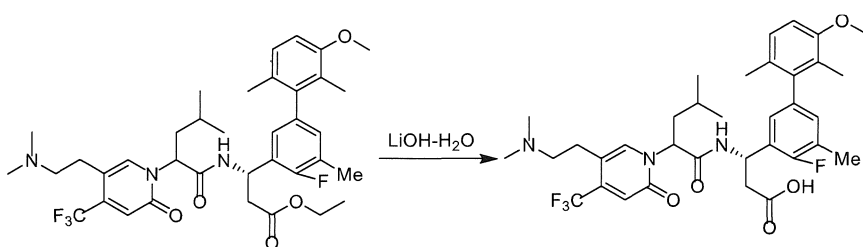
3-16. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất U-P1 và U-P2)

Bước 1: ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (232 mg, 0,67 mmol, 1,20 *eq*), ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,56 mmol, 1,00 *eq*), NMI (0,5 mL) và TCFH (233 mg, 0,83 mmol, 1,50 *eq*) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (30-60% CH₃CN) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (250 mg). Hiệu suất 65% (ESI 690,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (250 mg, 0,32mmol, 1,00 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (19 mg, 0,81 mmol, 2,50 *eq*) trong MeOH (5 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản

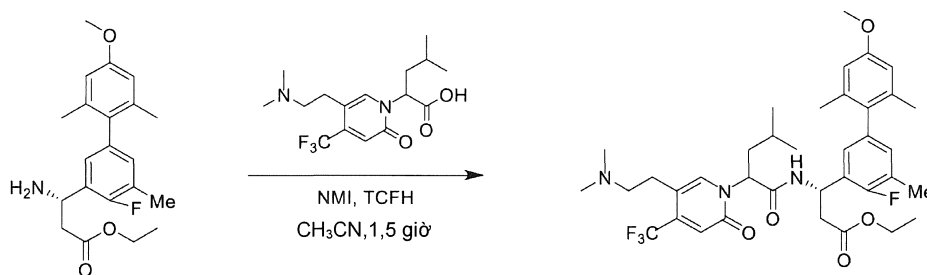
phẩm đồng phân phi đối hình U-P1 (40,0 mg) và U-P2 (55,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

U-P1 ESI 662,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90(s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 4H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,74– 2,69 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,96 (m, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 6H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

U-P2 ESI 662,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84(s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,79 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 3,01– 2,98 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,67– 2,62 (m, 1H), 2,55– 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 – 1,88 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

3-17. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất V-P1 và V-P2)

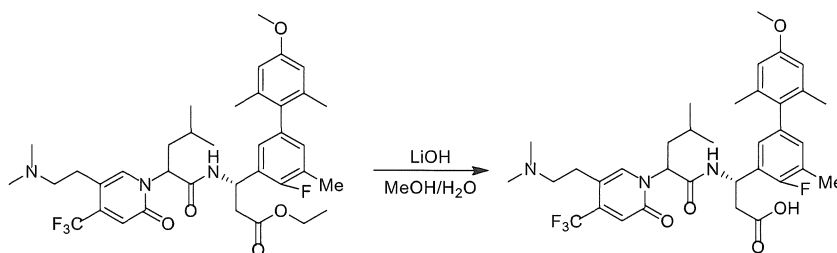
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic axitd (170 mg, 0,49 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (176 mg, 0,49 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) và TCFH (205,8 mg, 0,74 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 9:1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-

(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (131 mg). Hiệu suất 39% (ESI 690,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



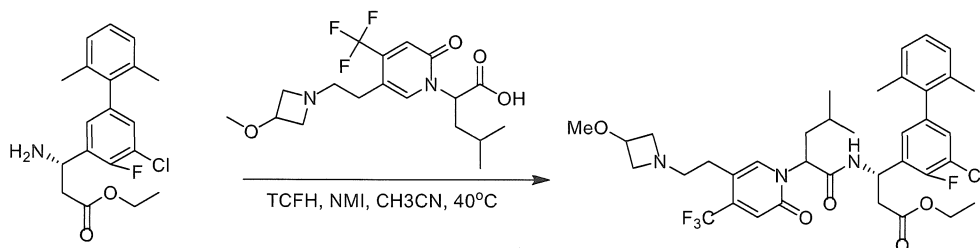
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (131 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,76 mmol) trong MeOH (10 mL) và H₂O (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình V-P1 (24 mg) và V-P2 (15 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

V-P1 ESI 662,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 18,7 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 2,46 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

V-P2 ESI 662,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,01 – 2,97 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 7H), 1,73 – 1,68 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

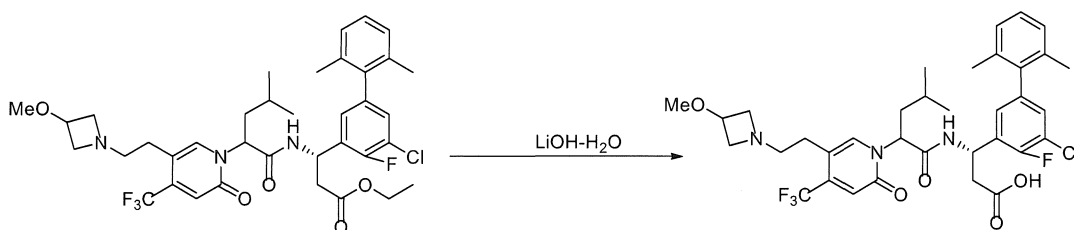
3-18. Điều chế axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất W-P1 và W-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (167 mg, 0,43 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,43 mmol), TCFH (182 mg, 0,65 mmol) và NMI (176 mg, 2,15 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 48% (ESI 722,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (150 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra

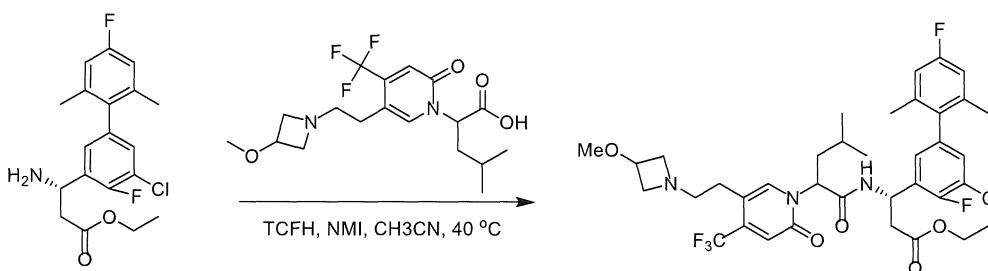
các sản phẩm đồng phân phi đối hình W-P1 (46 mg) và W-P2 (57 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

W-P1 ESI 694,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,21 – 7,00 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,80 – 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,86 – 2,70 (m, 4H), 2,09 – 1,93 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

W-P2 ESI 694,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,26 – 7,06 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,22 (m, 3H), 3,98 – 3,76 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 5H), 2,99 – 2,74 (m, 2H), 2,70 – 2,49 (m, 2H), 2,08 – 1,89 (m, 7H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

3-19. Điều chế axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất X-P1 và X-P2)

Bước 1: (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat etyl

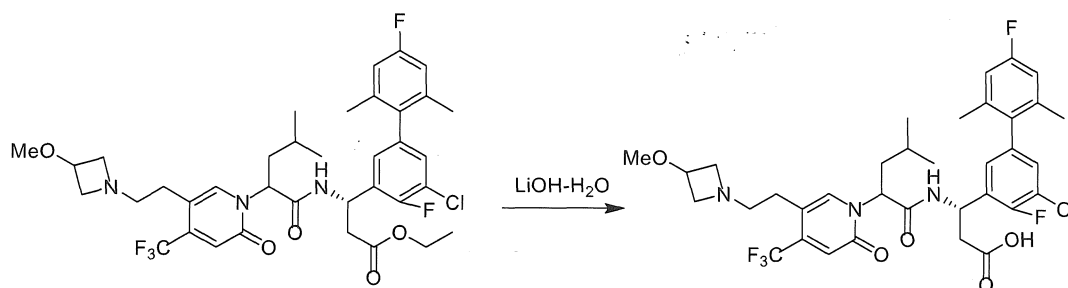


Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (160 mg, 0,41 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,41 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) và NMI (168 mg, 2,05 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-

methoxyazetidín-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflómetyl)pyridín-1(2*H*)-yl)-4-

metylpentanamido)propanoát dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 49% (ESI 740,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidín-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflómetyl)pyridín-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



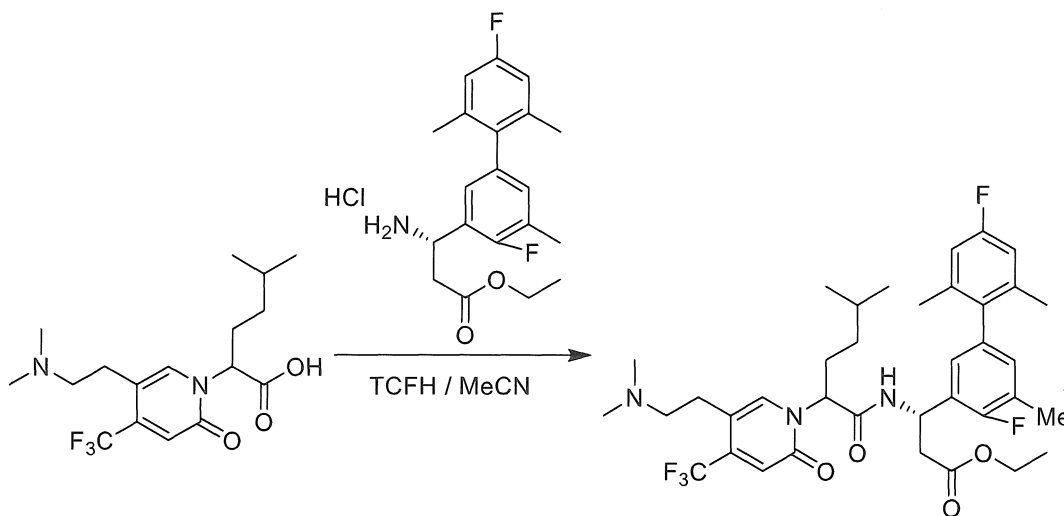
Etyl (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidín-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflómetyl)pyridín-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoát (150 mg, 0,20 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình X-P1 (35 mg) và X-P2 (49 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

X-P1 ESI 712,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,72 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,07 (m, 3H), 3,80 – 3,64 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 4H), 2,08 – 1,95 (m, 5H), 1,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,01 – 0,88 (m, 6H).

X-P2 ESI 712,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 3H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 5H), 3,00 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,47 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 7H), 1,76 – 1,64 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

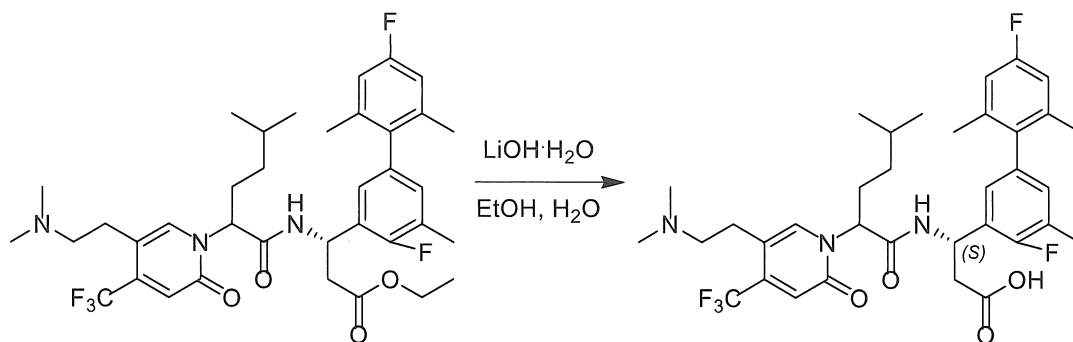
3-20. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)propanoic (các hợp chất Y-P1 và Y-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanoic (273 mg, 0,75 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat hydroclorua (164 mg, 0,39 mmol), TCFH (211 mg, 0,75 mmol), và NMI (0,45 mL, 5,70 mmol) trong axetonitril (9 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~80%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (262 mg). Hiệu suất 97% (ESI 692,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)propanoic



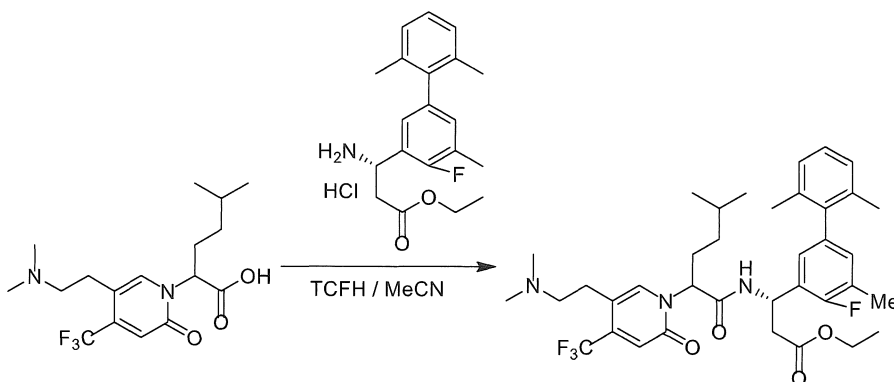
(3*S*)-ethyl 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)propanoat (262 mg, 0,38 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (80 mg, 1,90 mmol) trong EtOH (6 mL) và H₂O (0,10 mL) ở 36°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối xứng Y-P1 (68 mg) và Y-P2 (66 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

Y-P1 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,87 – 6,85 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,73 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 5,50 – 5,46 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 8H), 2,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H).

Y-P2 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,88 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), 1,15 – 0,99 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H).

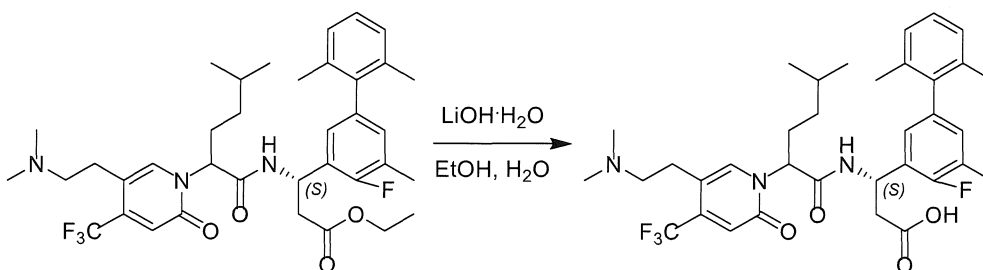
3-21. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất Z-P1 và Z-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanoic axit (283 mg, 0,78 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat hydroclorua (170 mg, 0,46 mmol), TCFH (248 mg, 0,88 mmol), và NMI (0,21 mL, 2,63 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (223 mg). Hiệu suất 71% (ESI 674,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-bi-phenyl]-3-yl)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat (223 mg, 0,33 mmol) được xử lý với LiOH monohydrat (35 mg, 0,82 mmol) trong EtOH (6 mL) và H₂O (0,08 mL) ở 36 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với

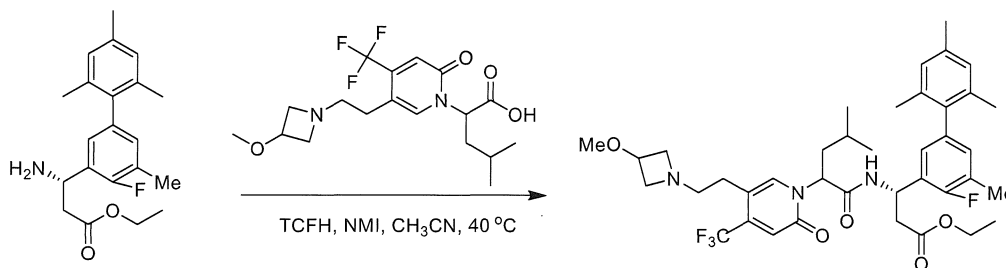
HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình Z-P1 (60 mg) và Z-P2 (59 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

Z-P1 ESI 646,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 5,51 – 5,47 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,73 – 2,69 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H).

Z-P2 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 3H), 6,94 – 6,88 (m, 3H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

3-22. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất AA-P1 và AA-P2)

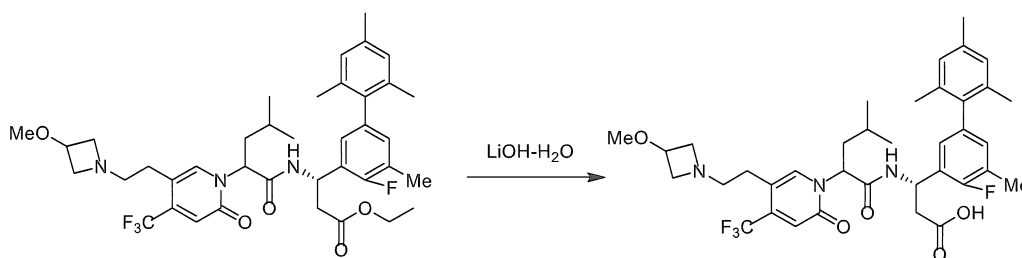
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (168 mg, 0,43 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,43 mmol), TCFH (182 mg, 0,65 mmol) và NMI (177 mg, 2,2 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 40 °C trong 2

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (160 mg). Hiệu suất 51% (ESI 716,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



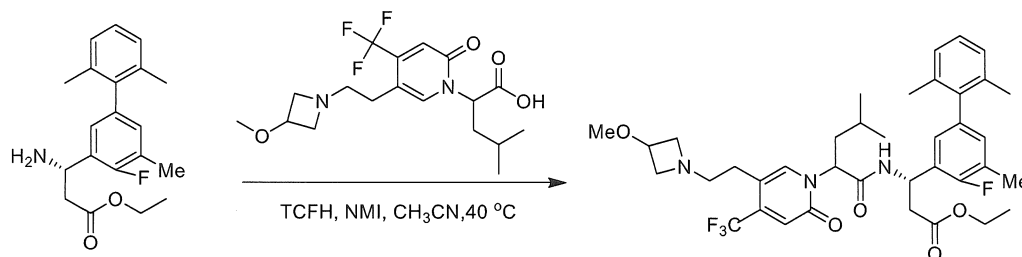
Etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (160 mg, 0,22 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AA-P1 (46 mg) và AA-P2 (61 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AA-P1 ESI 688,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,97 – 6,81 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 4,20 – 4,00 (m, 3H), 3,61 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,87 – 2,66 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,05 – 0,88 (m, 6H).

AA-P2 ESI 688,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 5H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,21 (m, 3H), 3,93 – 3,76 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 5H), 3,04 – 2,76 (m, 2H), 2,70 – 2,45 (m, 2H), 2,38 – 2,21 (m, 6H), 2,07 – 1,88 (m, 7H), 1,75 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 1,03 – 0,83 (m, 6H).

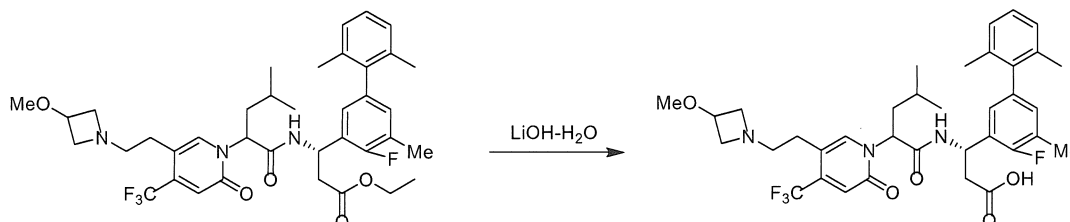
3-23. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất AB-P1 và AB-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (180 mg, 0,46 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,46 mmol), TCFH (193 mg, 0,69 mmol) và NMI (188 mg, 2,3 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (140 mg). Hiệu suất 43% (ESI 702,1 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (140 mg, 0,20 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong MeOH (3 mL) và

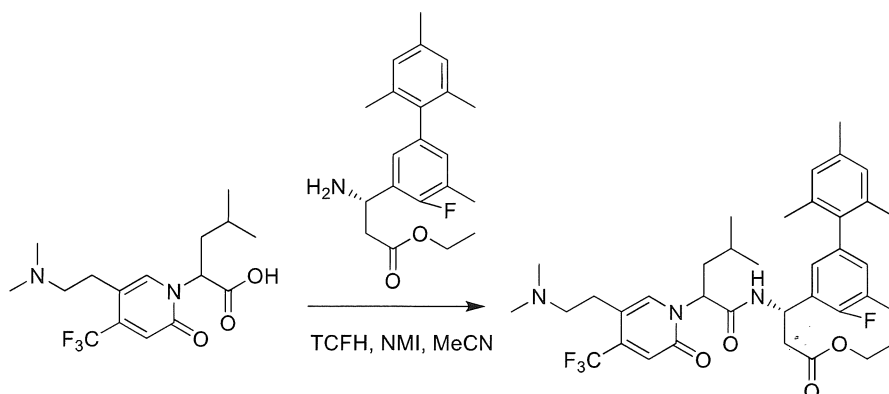
H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AB-P1 (34 mg) và AB-P2 (46 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AB-P1 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,74 – 5,53 (m, 2H), 4,24 – 4,04 (m, 3H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,84 – 2,66 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,52 – 1,34 (m, 1H), 1,14 – 0,86 (m, 6H).

AB-P2 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,20 – 7,06 (m, 3H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 3H), 3,97 – 3,75 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 5H), 3,00 – 2,76 (m, 2H), 2,69 – 2,45 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,09 – 1,92 (m, 7H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

3-24. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất AC-P1 và AC-P2)

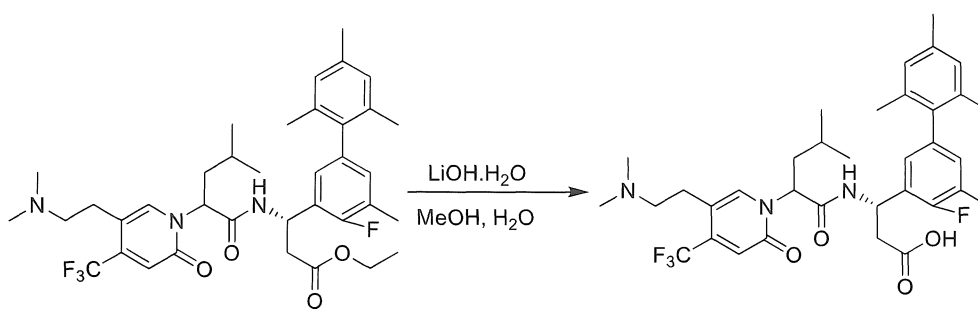
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (150 mg, 0,43 mmol, 1,0 *eq*), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (148 mg, 0,361 mmol, 1,29 mmol, 3 *eq*), TCHF (361

mg, 1,29 mmol, 3 *eq*) và NMI (176 mg, 2,15 mmol, 5,0 *eq*) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (130 mg). Hiệu suất 45% (ESI 674,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic



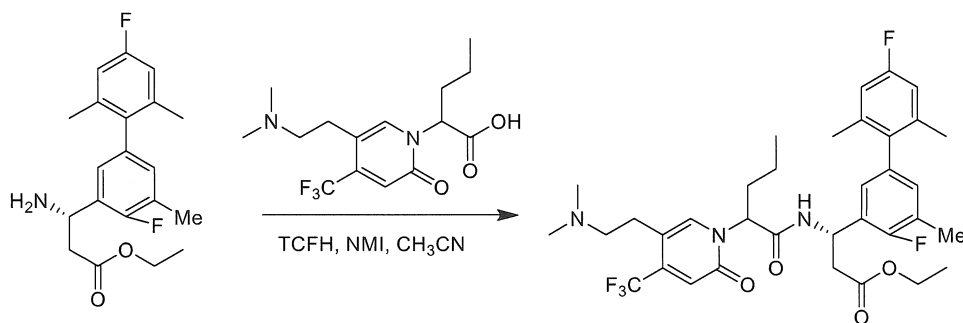
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (130 mg, 0,19 mmol, 1,0 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (40 mg, 0,95 mmol, 5,0 *eq*) trong MeOH (4 mL) và nước (1 mL) ở 28 °C trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AC-P1 (42 mg) và AC-P2 (34 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AC-P1 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 8H), 2,29 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 0,97-0,93 (m, 6H).

AC-P2 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 5H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 2,01-1,96 (m, 7H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 0,93 – 0,84 (m, 6H).

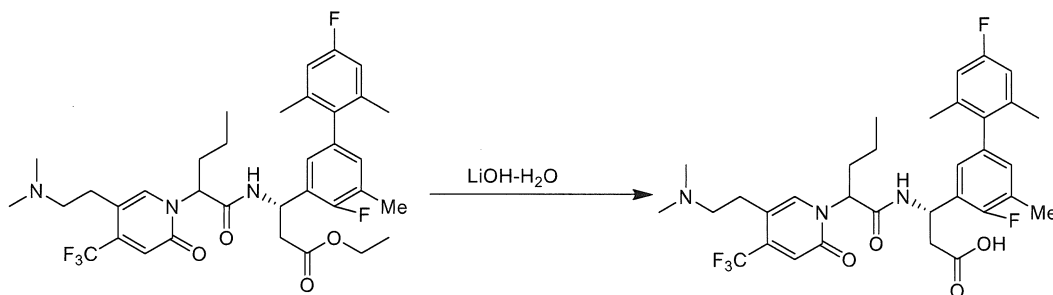
3-25. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất AD-P1 và AD-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (174 mg, 0,52 mmol), TCFH (180 mg, 0,64 mmol) và NMI (70 mg, 0,86 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (200 mg). Hiệu suất 70% (ESI 664,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat

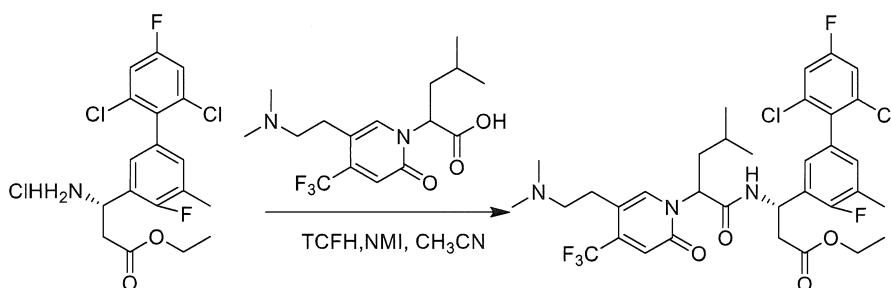
(200 mg, 0,3 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (37 mg, 0,9 mmol) trong MeOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AD-P1 (57 mg) và AD-P2 (51 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AD-P1 ESI 636,2(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 2H), 3,16 – 3,13 (m, 2H), 2,98 – 2,95 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,75 – 2,72 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,01 – 2,00 (m, 4H), 1,82 (m, 3H), 1,36 – 1,31 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

AD-P2 ESI 636,2(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,93 – 6,89 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,72 – 5,69 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,02 – 2,99 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,32 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,84 – 1,79 (m, 1H), 1,25 – 1,23 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

3-26. Điều chế axit (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất AE-P1 và AE-P2)

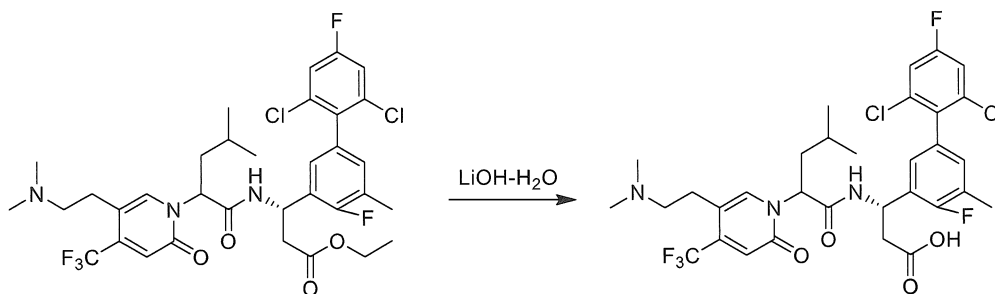
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (450 mg, 1,06 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (370 mg, 1,06 mmol), TCFH

(356 mg, 1,27 mmol) và NMI (261 mg, 3,18 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4: 1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (610 mg). Hiệu suất 80% (ESI 718,0 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (110 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,75 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AE-P1 (29,0 mg) và AE-P2 (31,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

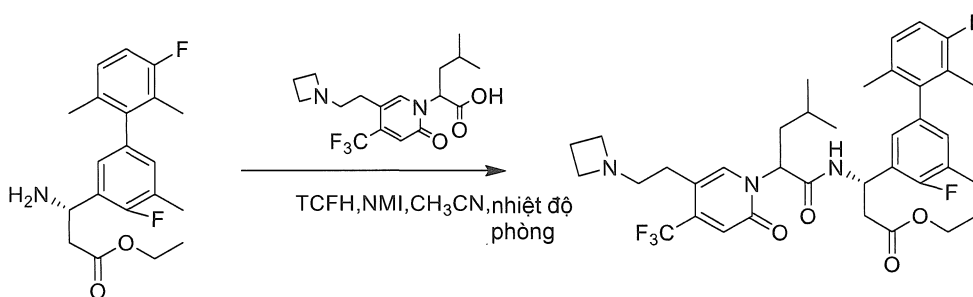
AE-P1 ESI 690,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 – 7,5 (m, 1H), 7,29 -7,25 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 4H), 2,80 – 2,60 (m, 8H), 2,29 (t, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

AE-P2 ESI 690,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,10 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,56 –

2,50 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 1H), 1,43 – 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).

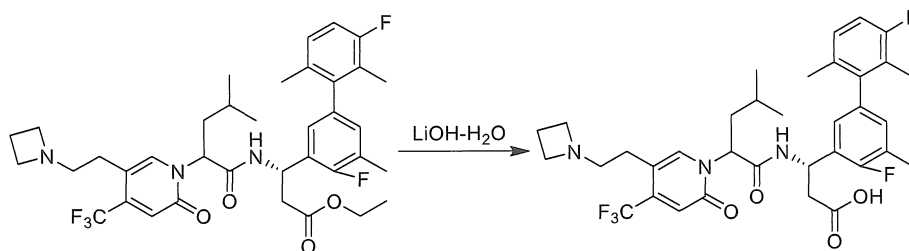
3-27. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AF-P1 và AF-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120,0 mg, 0,34 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (122,4 mg, 0,34 mmol), TCFH (190,4 mg, 0,68 mmol), NMI (115,5 mg, 1,36 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu trắng (90,0 mg). Hiệu suất 38% (ESI 690,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (90 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (22 mg, 0,52 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AF-P1 (15 mg) và AF-P2 (15 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

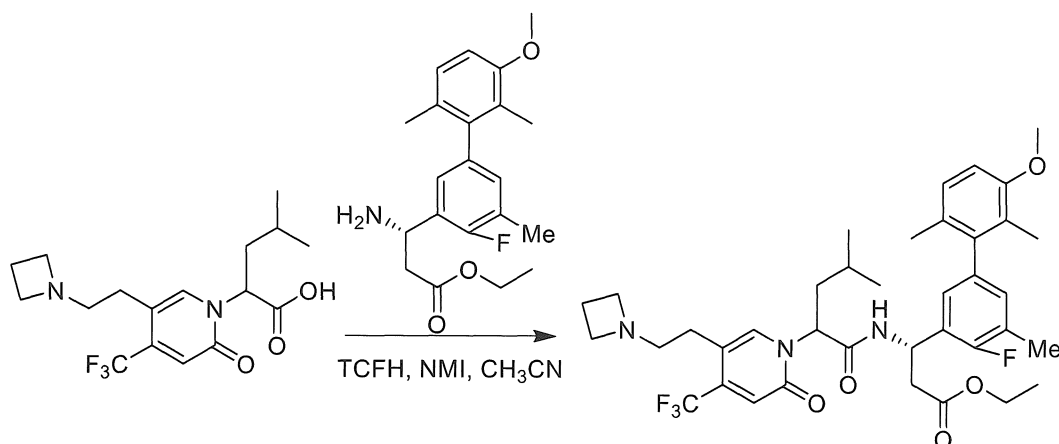
AF-P1 ESI 662,2(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 4H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 3H), 1,96 – 1,70 (m, 5H), 1,50 – 1,32 (m, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 6H).

AF-P2 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 1H), 7,03 – 6,82 (m, 4H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,73 – 1,57 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

3-28. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AG-P1 và AG-P2)

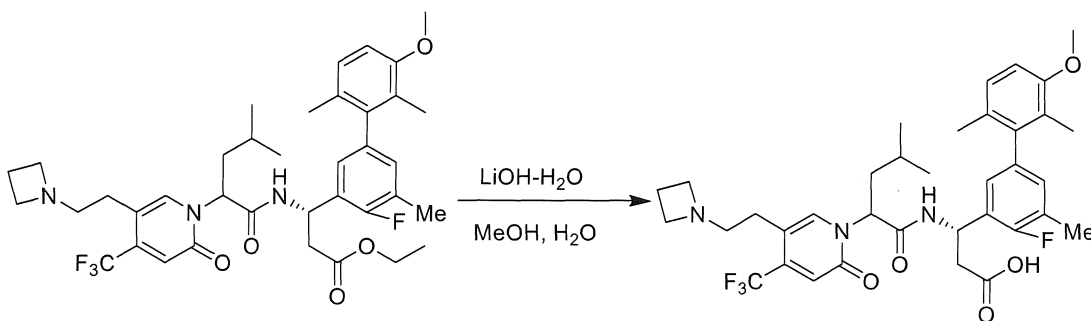
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-

yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (160 mg, 0,44 mmol, 1,0 *eq*), ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-3'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (158 mg, 0,44 mmol, 1,0 *eq*), N,N,N,N-Tetrametylcloformamidini hexaflorophosphat (246 mg, 0,88 mmol, 2 *eq*) và NMI (144 mg, 1,76 mmol, 4,0 *eq*) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (170 mg). Hiệu suất 55% (ESI 702,1 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



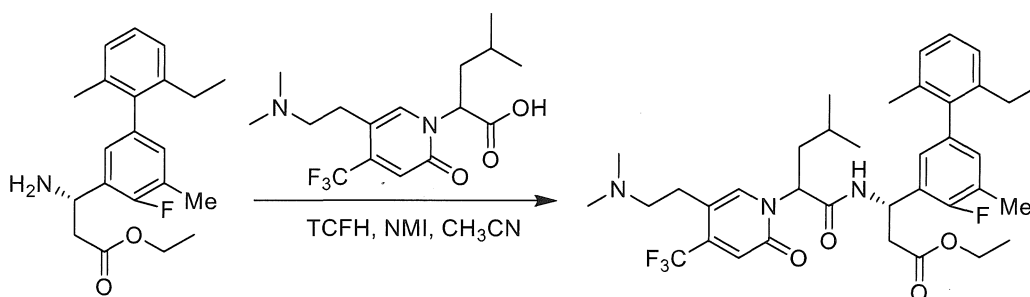
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (170 mg, 0,24 mmol, 1,0 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (40 mg, 0,96 mmol, 4,0 *eq*) trong MeOH (4 mL) và nước (1 mL) ở 30°C trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AG-P1 (50,8 mg) và AG-P2 (60 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AG-P1 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 4H), 5,63-5,59 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,89 (d, *J* = 37,2 Hz, 3H), 1,78 (d, *J* = 34,9 Hz, 3H), 1,49 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

AG-P2 ESI 674,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

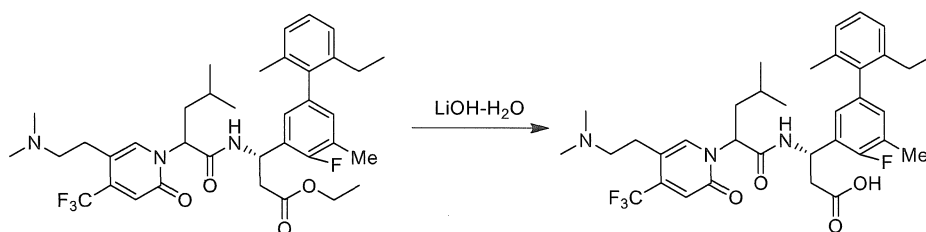
3-29. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AH-P1 và AH-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2'-etyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (101 mg, 0,52 mmol), TCFH (180 mg, 0,64 mmol) và NMI (70 mg, 0,86 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (180 mg). Hiệu suất 62% (ESI 674,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,22 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (28 mg, 0,66 mmol) trong MeOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối xứng AH-P1 (66 mg) và AH-P2 (46 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

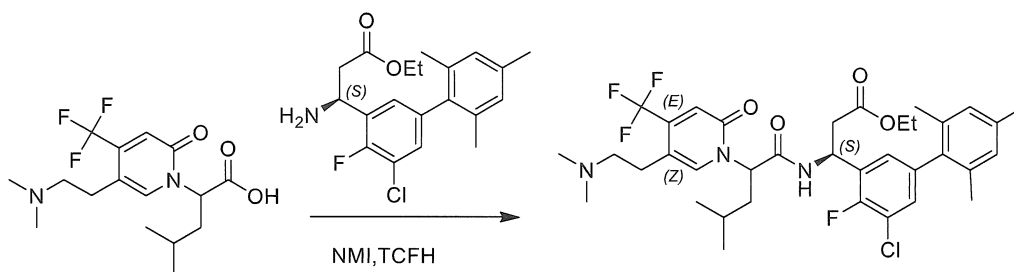
AH-P1 ESI 646,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 3H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 – 2,70 (m, 8H), 2,34 – 2,29 (m, 4H), 2,20 – 2,18 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 8H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

AH-P2 ESI 646,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 1,2 Hz,

6H), 2,62 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 5H), 2,00 – 1,97 (m, 4H), 1,71 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,02 – 0,98 (m, 3H), 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

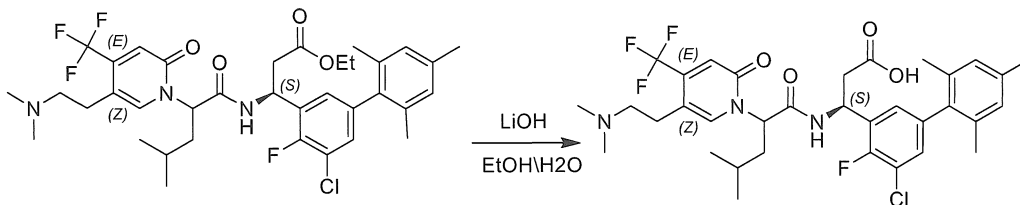
3-30. Điều chế axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất AI-P1 và AI-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,34 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (145 mg, 0,40 mmol), TCFH (142 mg, 0,51 mmol), NMI (139,4 mg, 1,7 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu đỏ (175 mg). Hiệu suất 74% (ESI 694,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



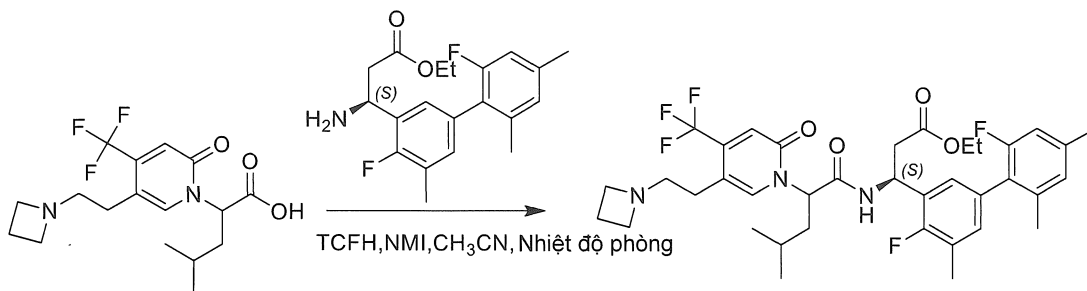
Etyl (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (175 mg, 0,25 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (52,5 mg, 1,25 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AI-P1 (29 mg) và AI-P2 (23 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AI-P1 ESI 666,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,70 – 5,65 (m, 1H), 5,56 – 5,62 (m, 1H), 3,17 – 2,89 (m, 4H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,83 (m, 6H).

AI-P2 ESI 666,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 67,05 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,77 – 5,54 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,02 – 2,98 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,71 – 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 – 1,87 (m, 7H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,46 – 1,23 (m, 1H), 1,06 – 0,62 (m, 6H).

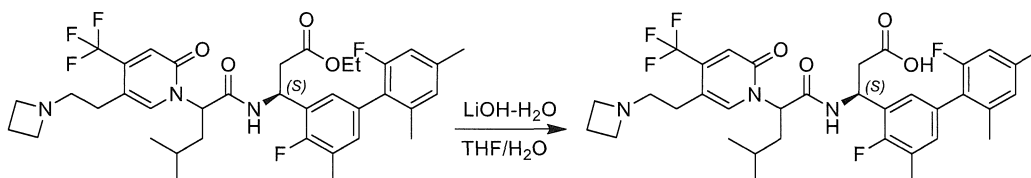
3-31. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetylbiiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất AJ-P1 và AJ-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (150 mg, 0,42 mmol), ethyl (*S*)-3-amino-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (145 mg, 0,42 mmol), TCFH (141 mg, 0,50 mmol) và NMI (104 mg, 1,26 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4: 1) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (130 mg). Hiệu suất 45% (ESI 690,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2',4-diflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (130 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (40 mg, 0,95 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AJ-P1 (30,0 mg) và AJ-P2 (29,7 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

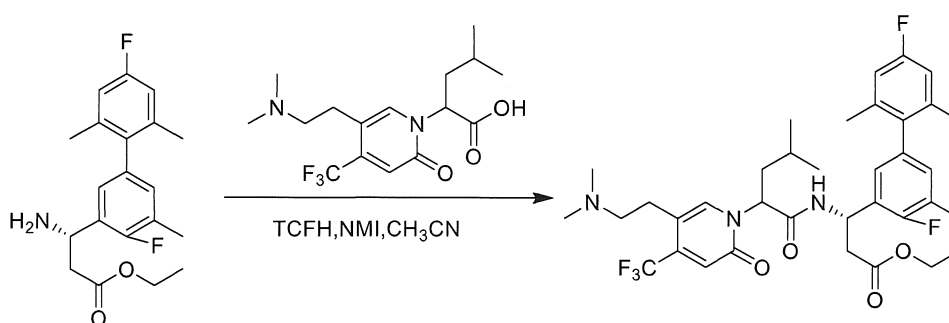
AJ-P1 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,99 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 – 2,70

(m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

AJ-P2 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 3H), 2,35 – 2,33 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 2H), 0,91 – 0,88 (m, 6H).

3-32. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất AK-P1 và AK-P2)

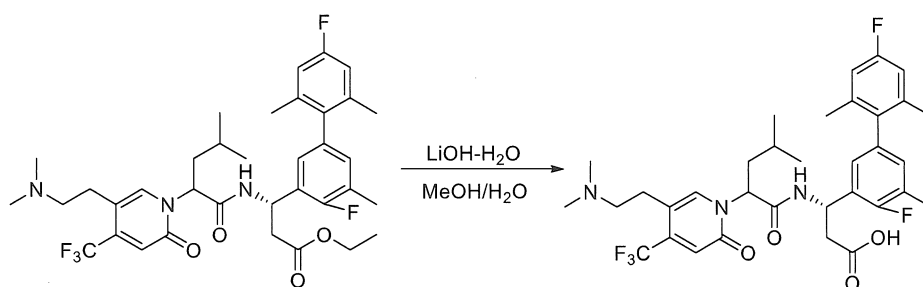
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (180 mg, 0,51 mmol), TCFH (240 mg, 0,86 mmol) và NMI (106 mg, 1,29 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-

methylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (120 mg). Hiệu suất 41% (ESI 678,1 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



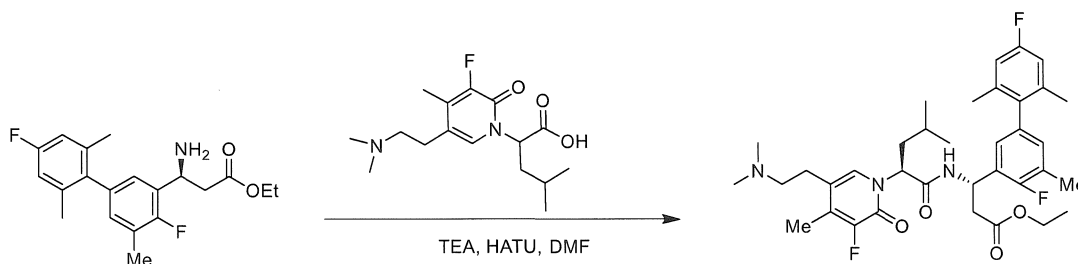
Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (100 mg, 0,14 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (18 mg, 0,44 mmol) trong MeOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AK-P1 (36 mg) và AK-P2 (32 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AK-P1 ESI 650,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 5H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 3,02 – 2,95 (m, 2H), 2,84 – 2,67 (m, 8H), 2,30 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 2,03 – 1,94 (m, 5H), 1,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

AK-P2 ESI 650,2(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 5H), 5,71 – 5,62 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,00 – 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 7H), 1,79 – 1,74 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).

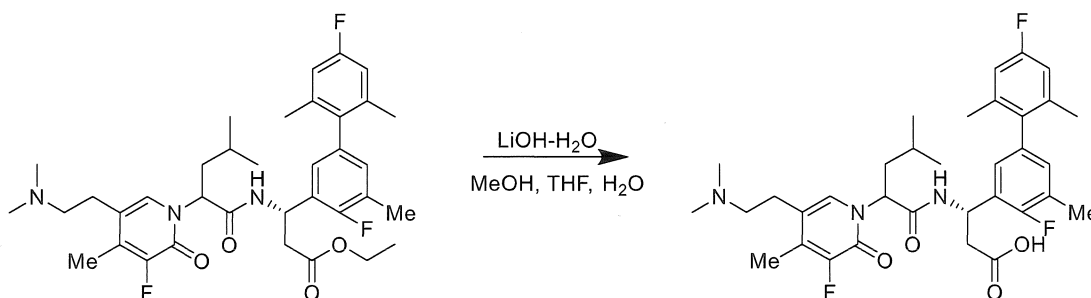
3-33. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất AL-P1 và AL-P2)

Bước 1: etyl (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Bổ sung TEA (0,892 mL, 6,40 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (1g, 3,20 mmol) và HATU (2,434 g, 6,40 mmol) trong DMF (16,01 mL). Sau khi khuấy trong 5 phút, etyl (S)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,668 g, 4,80 mmol) trong 5,0 mL DMF được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 200 mL nước và 10 mL nước muối. Hỗn hợp được rửa với (EtOAc; 200 mL X 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10: 1) để tạo ra etyl (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (1,76 g, 86% hiệu suất) dưới dạng dầu hơi hồng. (ESI 642 (M+H)⁺)

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic

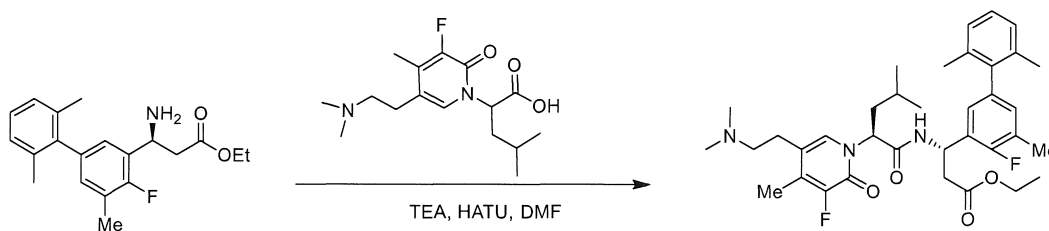


Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (1,65 g, 2,6 mmol, 1,0 *eq*) được xử lý với LiOH monohydrat (391 mg, 9,3 mmol, 4,0 *eq*) trong metanol (5 mL), THF (5 mL) và H₂O (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với dung dịch nước HCl 1N, được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AL-P1 (383 mg) và AL-P2 (239 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AL-P1 ESI 614,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 4H), 5,66 – 5,60 (m, 1H), 5,50 – 5,47 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,93 – 2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

AL-P2 ESI 614,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 24,6, 8,2 Hz, 4H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 3,27 – 3,13 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

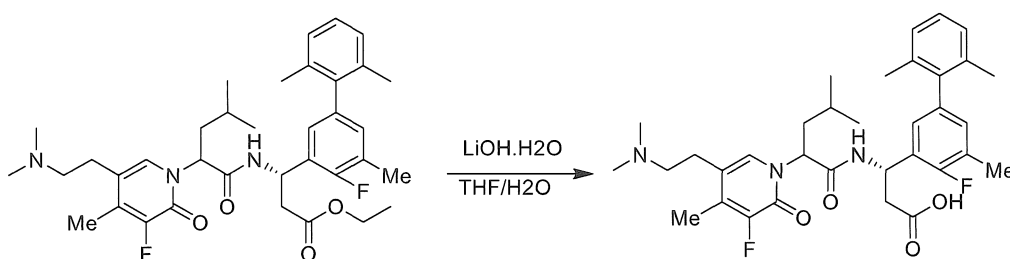
3-34. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AM-P1 và AM-P2)



Bổ sung TEA (0,892 mL, 6,40 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (1g, 3,20 mmol) và HATU (2,434 g, 6,40 mmol) trong DMF (16,01 mL). Sau khi khuấy trong 5 phút, etyl (S)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,668 g, 4,80 mmol) trong 5,0 mL DMF được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản

ứng được pha loãng với 200 mL nước và 10 mL nước muối. Hỗn hợp được rửa với (EtOAc; 200 mL X 3). Pha hữu cơ tổ hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được cô đặc và được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10: 1) để tạo ra etyl (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (1,76 g, 86% hiệu suất) dưới dạng dầu hơi hồng. (ESI 642 (M+H)⁺)

Bước 2: axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (1,2 g, 1,93 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (162 mg, 3,85 mmol) trong THF (12 mL) và H₂O (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AM-P1 (482 mg) và AM-P2 (237mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

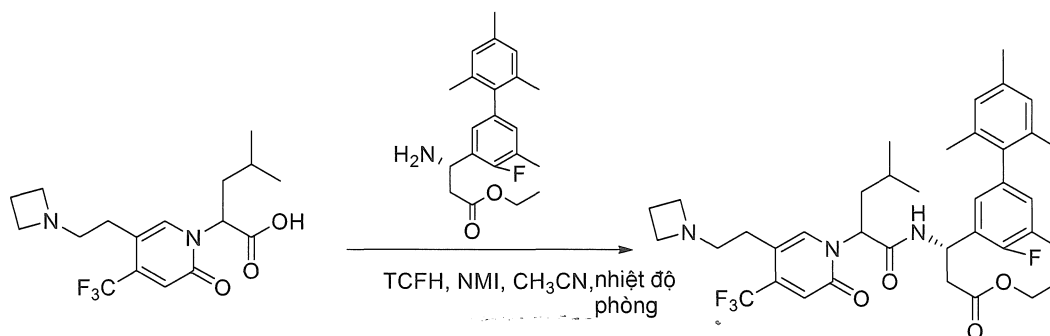
AM-P1 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 5,68 – 5,64 (m, 1H), 5,51 – 5,48 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,72 – 2,44 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,42 – 1,38 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

AM-P2 ESI 596,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 2H), 5,67 – 5,60 (m, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,32 (d, *J* =

1,6 Hz, 3H), 2,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 7H), 1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,90(d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

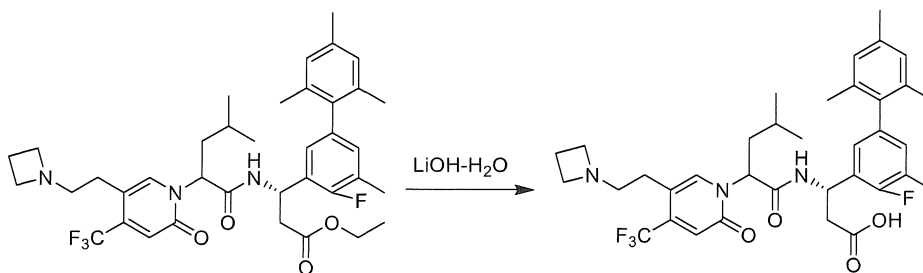
3-35. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AN-P1 và AN-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,41 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (141 mg, 0,41 mmol), TCFH (230 mg, 0,82 mmol), NMI (135 mg, 1,64 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu trắng (90 mg). Hiệu suất 32% (ESI 686,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



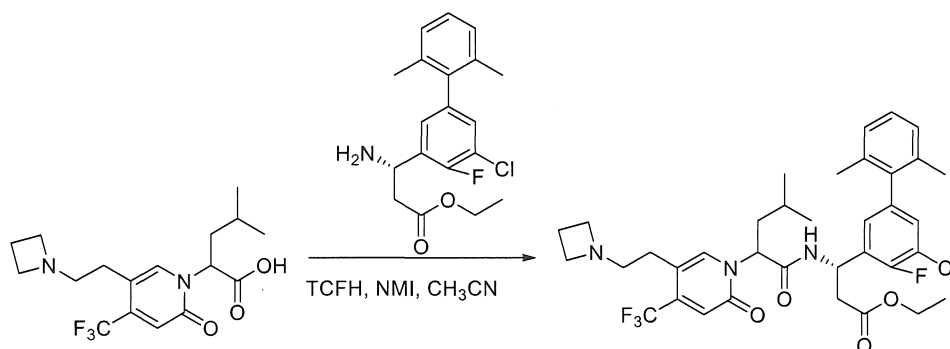
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (90 mg, 0,14 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (24 mg, 0,56 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AN-P1 (22 mg) và AN-P2 (22 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AN-P1 ESI 658,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,51 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,49 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

AN-P2 ESI 658,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 5H), 5,84 – 5,72 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 2,87 – 2,59 (m, 2H), 2,56 – 2,41 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,47 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 6H).

3-36. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AO-P1 và AO-P2)

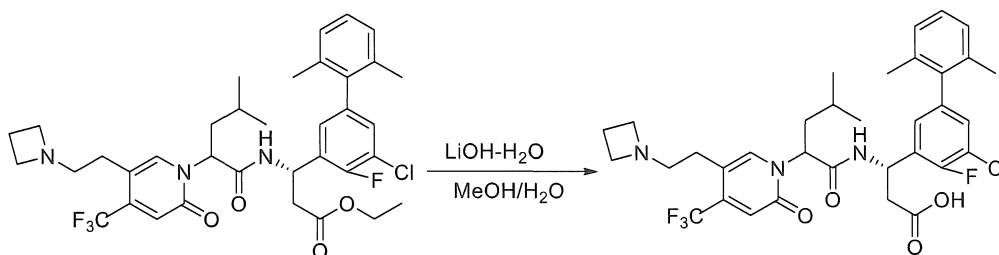
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (150 mg, 0,42 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (154 mg, 0,42 mmol), TCFH (180 mg, 0,63 mmol) và

NMI (100 mg, 1,26 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 52,8% (ESI 692,0 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



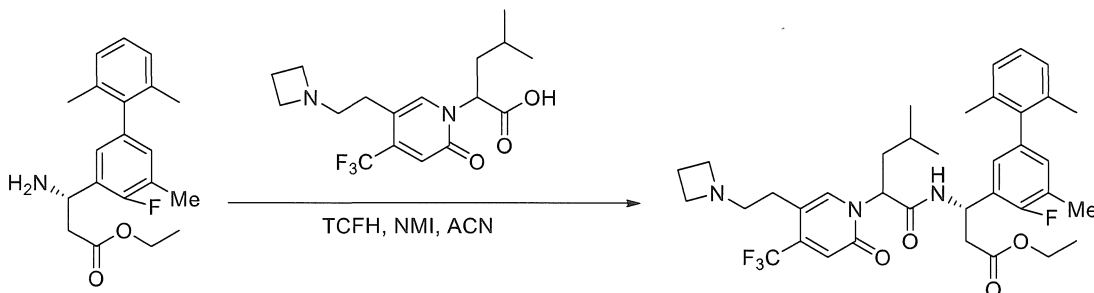
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,22 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (95,5 mg, 2,3 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (4 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (30-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AO-P1 (29 mg) và AO-P2 (34 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AO-P1 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,11 – 6,90 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,60 – 5,40 (m, 2H), 3,91 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,77 (m, 6H).

AO-P2 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,86 – 5,74 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 3H), 2,12 – 1,91 (m, 7H), 1,77 – 1,58 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

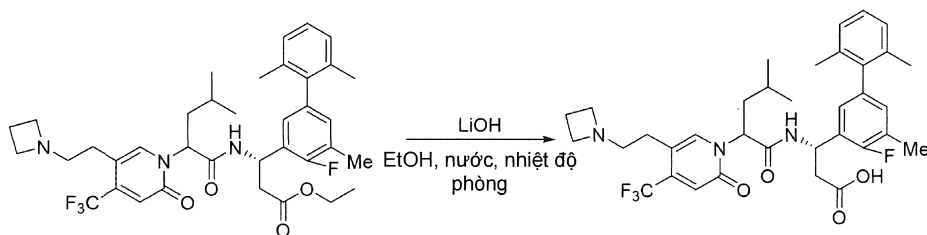
3-37. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AP-P1 và AP-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (262 mg, 0,73 mmol, 1,20 *eq*), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,61 mmol, 1,00 *eq*), NMI (0,5 mL) và TCFH (255mg, 0,91 mmol, 1,50 *eq*) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg). Hiệu suất 73,5% (ESI 672,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (300 mg, 0,45 mmol, 1,00 *eq*) được xử lý với LiOH-H₂O (100 mg, 2,38 mmol, 5,00 *eq*) trong MeOH (5 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

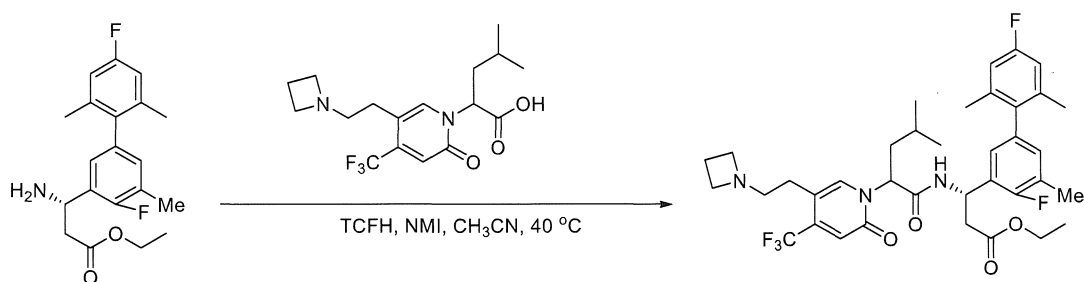
axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra AP-P1 (30 mg) và AP-P2 (50 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AP-P1 ESI 644,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 3H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,71 – 5,56 (m, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 4H), 3,33 – 3,29 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,07 – 1,92 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,99 – 0,84 (m, 6H).

AP-P2 ESI 644,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 3H), 6,97 – 6,91 (m, 3H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 1H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,02 – 1,96 (m, 7H), 1,75 – 1,54 (m, 1H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

3-38. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AQ-P1 và AQ-P2)

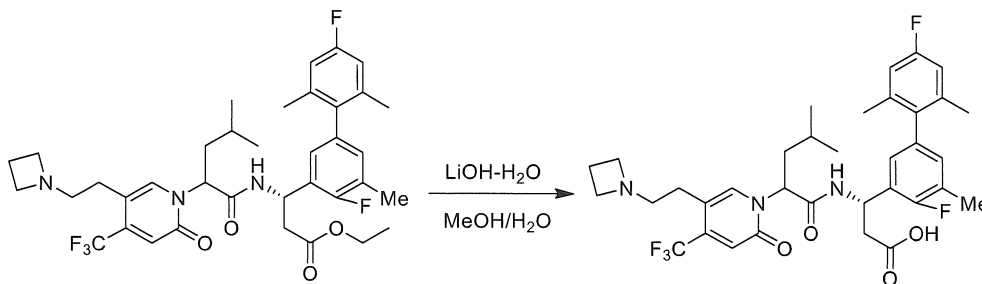
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (165 mg, 0,46 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160 mg, 0,46 mmol), TCFH (193 mg, 0,69 mmol) và NMI (188 mg, 2,3 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-

3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (200 mg). Hiệu suất 62% (ESI 690,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



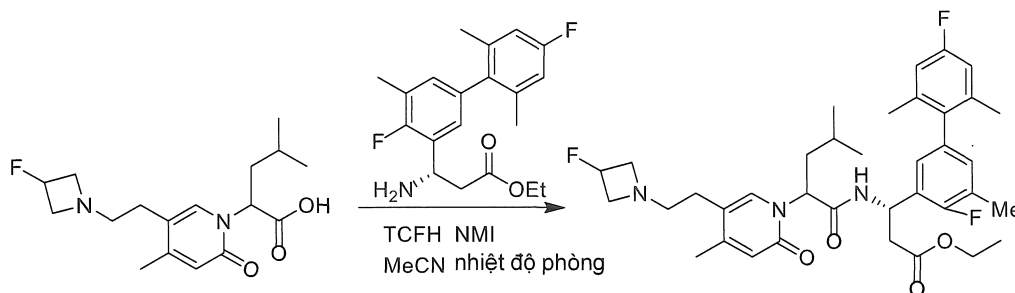
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,29 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (30-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AQ-P1 (54 mg) và AQ-1-P2 (53 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AQ-P1 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 5H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,53 – 1,34 (m, 1H), 1,01 – 0,86 (m, 6H).

AQ-P2 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,52 – 3,36 (m, 2H), 2,97 – 2,43 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 7H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

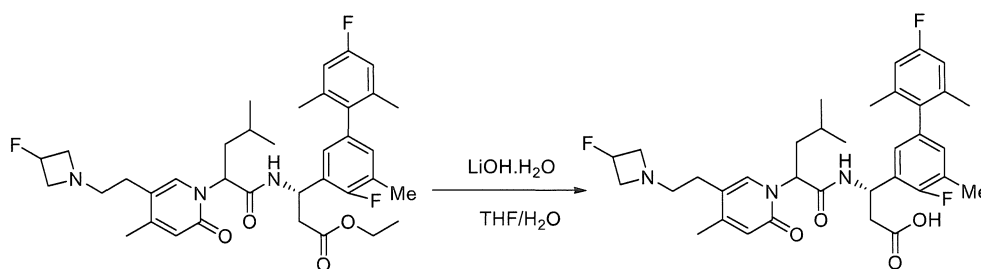
3-39. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-flaozetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất AR-P1 và AR-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (112 mg, 0,34 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (120 mg, 0,43 mmol) và NMI (71 mg, 0,87 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 79,7% (ESI 654,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



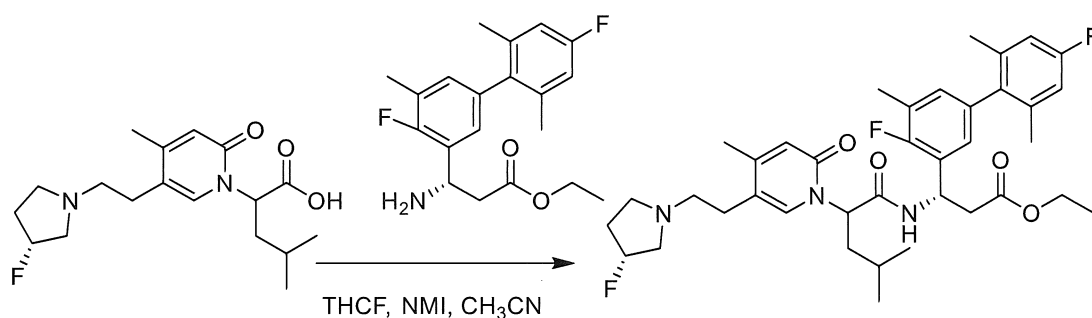
Etyl etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (150 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (100 mg, 2,3 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (30-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AR-P1 (43 mg) và AR-P2 (36 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AR-P1 ESI 626,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,92 – 6,68 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,74 – 5,52 (m, 2H), 5,30 – 5,12 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 2H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 2,85 – 2,62 (m, 3H), 2,32 – 2,27 (m, 4H), 2,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 – 1,92 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

AR-P2 ESI 626,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,87 – 6,81 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,62 – 5,43 (m, 2H), 5,34 – 5,08 (m, 1H), 4,37 – 4,12 (m, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 2H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,62 – 2,36 (m, 3H), 2,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 0,82 – 0,72 (m, 6H).

3-40. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất AS-P1 và AS-P2)

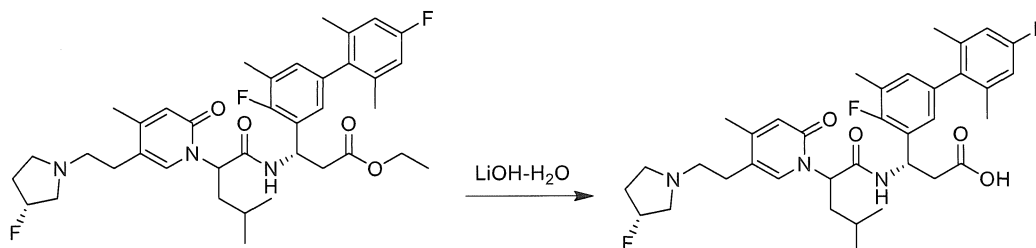
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,36 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (123 mg, 0,36 mmol), TCFH (114 mg, 0,41 mmol) và NMI (84 mg, 1,02 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4:1) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-

methylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg). Hiệu suất 51% (ESI 668,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



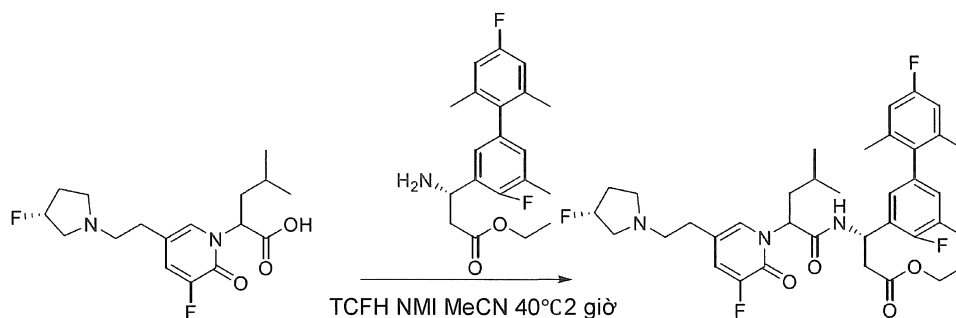
(3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (120 mg, 0,18 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,75 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AS-P1 (28,0 mg) và AS-P2 (43,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AS-P1 ESI 640,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,65 – 5,60 (m, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 5,35 – 5,52 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,32 – 2,66 (m, 9H), 2,39 – 2,11 (m, 8H), 1,98 – 1,92 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

AS-P2 ESI 640,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,64 -5,58 (m, 2H), 5,40 – 5,24 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 3H), 3,32 – 3,10 (m, 3H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,21 (m, 8H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,87 (m, 6H).

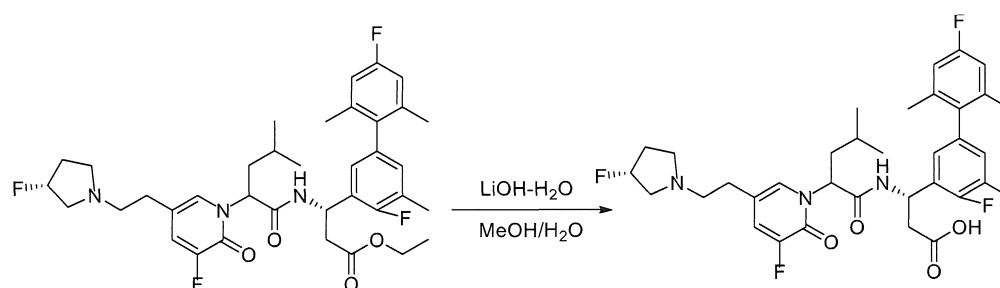
3-41. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất AT-P1 và AT-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,35 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140 mg, 0,42 mmol), TCFH (117 mg, 0,42 mmol) và NMI (86 mg, 1,05 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (150 mg). Hiệu suất 63,8% (ESI 672,3 (M+H)⁺).

Bước 2: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (150 mg, 0,22 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (94 mg, 2,2 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế

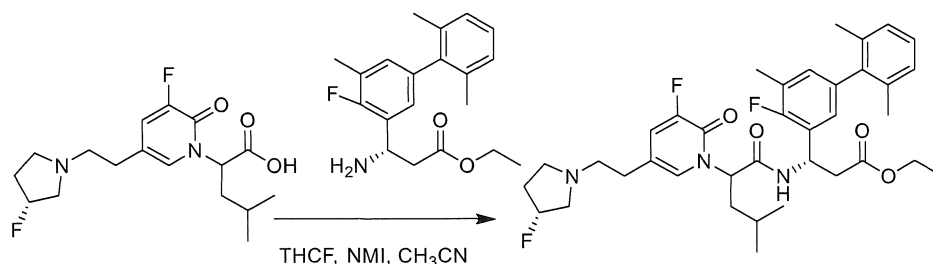
bằng HPLC điều chế A (30-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AT-P1 (28 mg) và AT-P2 (37 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AT-P1 ESI 644,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 4H), 5,74 – 5,62 (m, 1H), 5,57 – 5,46 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 53,4 Hz, 1H), 3,29 – 2,96 (m, 6H), 2,84 – 2,56 (m, 4H), 2,40 – 2,10 (m, 5H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 6H).

AT-P2 ESI 644,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 4H), 5,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,62 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 55,0 Hz, 1H), 3,69 – 3,34 (m, 6H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 17,3 Hz, 5H), 2,10 – 1,89 (m, 7H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 6H).

3-42. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất AU-P1 và AU-P2)

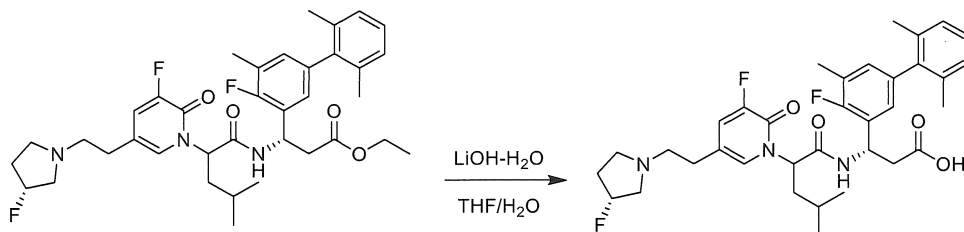
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,44 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (144 mg, 0,44 mmol), TCFH (148 mg, 0,53 mmol), NMI (108 mg, 1,32 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/120g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-

methylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu không màu (130 mg). Hiệu suất 45% (ESI 654,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



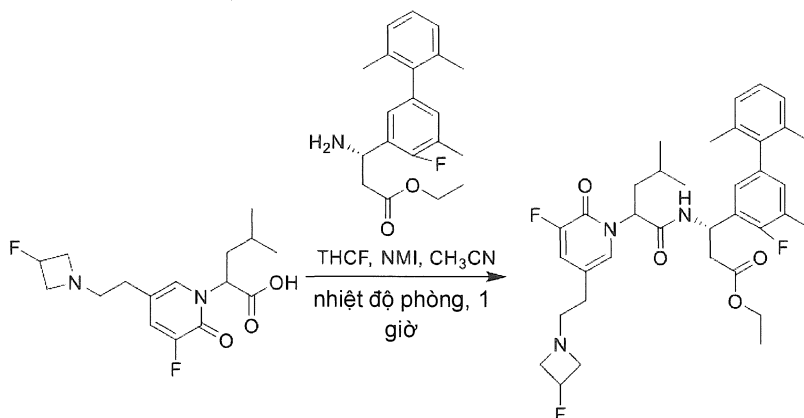
Etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (130 mg, 0,20 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (83 mg, 2,0 mmol) trong THF (2 mL) và H₂O (1 mL) ở 35 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AU-P1 (33 mg) và AU-P2 (53 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AU-P1 ESI 626,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 3H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 5,73 – 5,68 (m, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,35 – 5,19 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,30 – 3,08 (m, 5H), 2,80 – 2,65 (m, 4H), 2,37 – 2,18 (m, 5H), 1,98 – 1,95 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

AU-P2 ESI 626,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 2H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,61 – 5,58 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 3,65 – 3,37 (m, 5H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 5H), 2,00 – 1,94 (m, 7H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

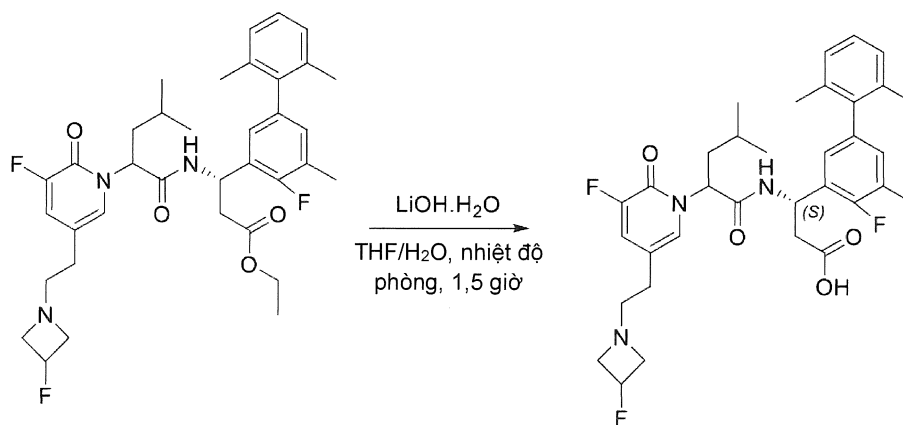
3-43. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất AV-P1 và AV-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (142 mg, 0,43 mmol), axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,36 mmol), TCHF (151 mg, 0,54 mmol) và NMI (147,6 mg, 1,8 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40 g (A: nước 10 NH₄HCO₃ mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (110 mg). Hiệu suất 48% (ESI 640,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (110 mg, 0,17

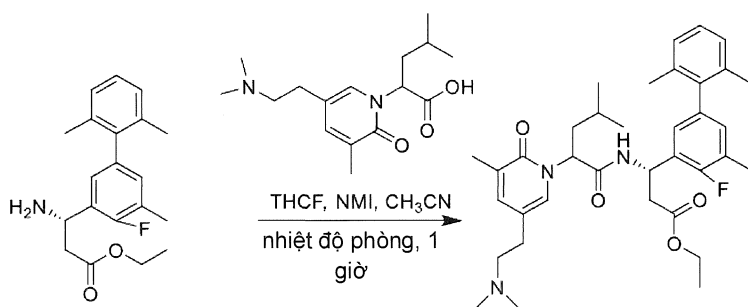
mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (36 mg, 0,86 mmol) trong THF (20 mL) và nước (8 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng preparatory HPLC B để cho ra sản phẩm đồng phân phi đối hình AV-P1 (40 mg) và AV-P2 (39 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AV-P1 ESI 612,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 0,18H, FA), 7,50 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,02 (m, 3H), 6,96 – 6,75 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,75 – 3,53 (m, 2H), 3,21 – 3,05 (m, 2H), 2,85 – 2,52 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,82 (m, 8H), 1,56 – 1,32 (m, 1H), 1,06 – 0,83 (m, 6H).

AV-P2 ESI 612,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,36 (s, 0,27H, FA), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,80 – 5,58 (m, 2H), 5,57 – 5,18 (m, 1H), 4,54 – 4,21 (m, 2H), 4,16 – 3,93 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,83 – 2,48 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,00 (s, 7H), 1,88 – 1,66 (m, 1H), 1,54 – 1,26 (m, 1H), 1,23 – 0,69 (m, 6H).

3-44. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất AW-P1 và AW-P2)

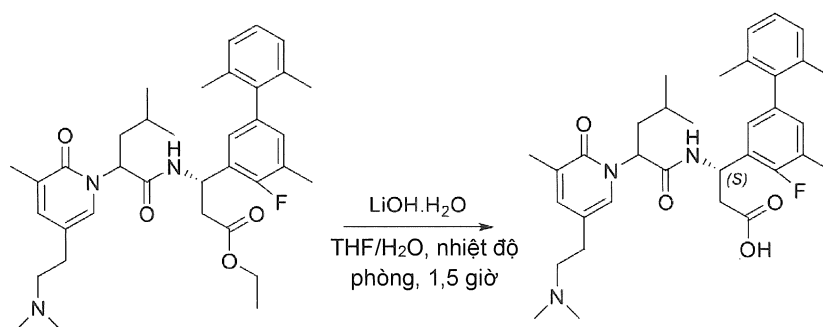
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (130,0 mg, 0,44 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (145,0 mg, 0,44 mmol), TCHF (131 mg, 0,47 mmol) và NMI (96,0 mg, 1,17 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung

môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (130 mg). Hiệu suất 48,6% (ESI 606,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



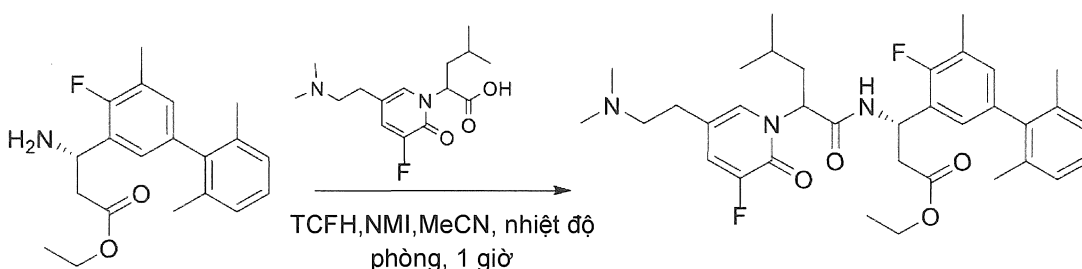
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (130,0 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (46,0 mg, 1,0 mmol) trong THF (6 mL) và nước (3 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1 N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AW-P1 (30,3 mg) và AW-P2 (46,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AW-P1 ESI 578,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 3H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 5,36 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,5 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 – 1,93 (m, 8H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 6H).

AW-P2 ESI 578,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 3H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,55 – 5,51 (m, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,97 – 2,72 (m, 8H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,06 – 1,80 (m, 11H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,94 – 0,88 (m, 6H).

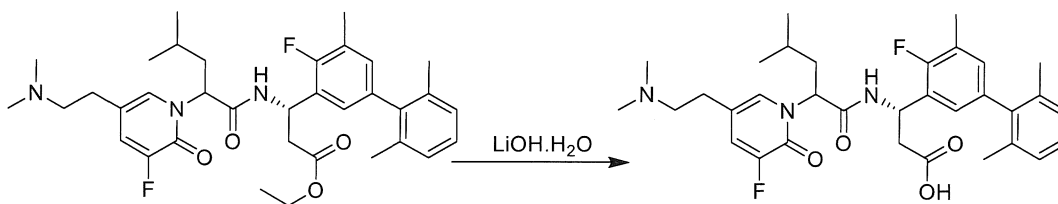
3-45. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất AX-P1 và AX-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (109 mg, 0,36 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,36 mmol), TCFH (114 mg, 0,41 mmol) và NMI (84 mg, 1,02 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4:1) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (130 mg). Hiệu suất 59% (ESI 610,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat (130 mg, 0,21 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,75 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC

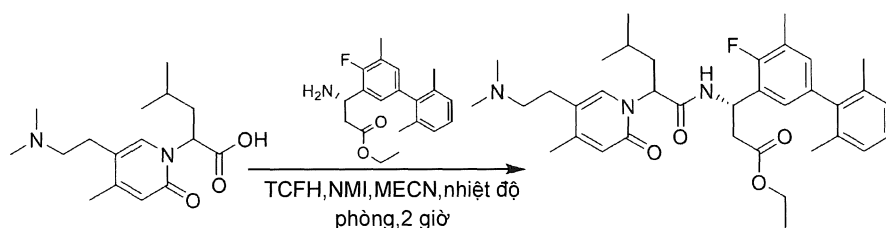
điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AX-P1 (32,0 mg) và AX-P2 (35,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AX-P1 ESI 582,1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,43 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,81 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,94 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

AX-P2 ESI 582,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,66 – 5,58 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 7H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,47–2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 7H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

3-46. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất AZ-P1 và AZ-P2)

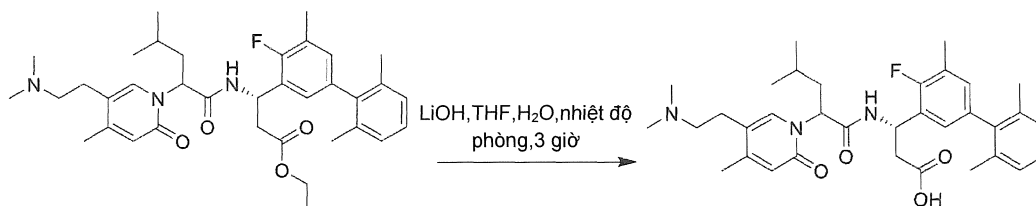
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (100 mg, 0,34 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (112 mg, 0,34 mmol), TCFH (115 mg, 0,41 mmol), NMI (84 mg, 1,02 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4:1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-

oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (90 mg). Hiệu suất 44% (ESI 606,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic



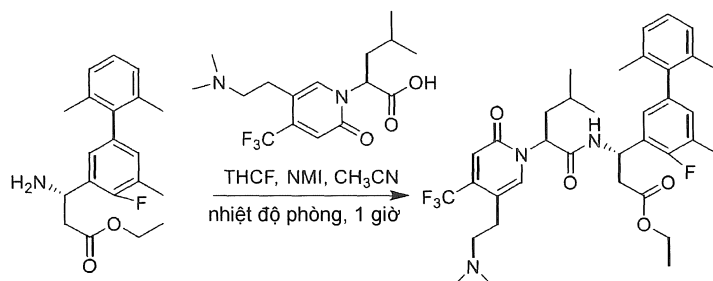
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (90 mg, 0,15 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,75 mmol) trong THF (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình AZ-P1 (30,0 mg) và AZ-P2 (26,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

AZ-P1 ESI 578,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,59 – 5,55 (m, 1H), 5,49 – 5,46 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,13 – 3,108 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

AZ-P2 ESI 578,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,65 – 5,56 (m, 2H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,63 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 7H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,42 – 1,32 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

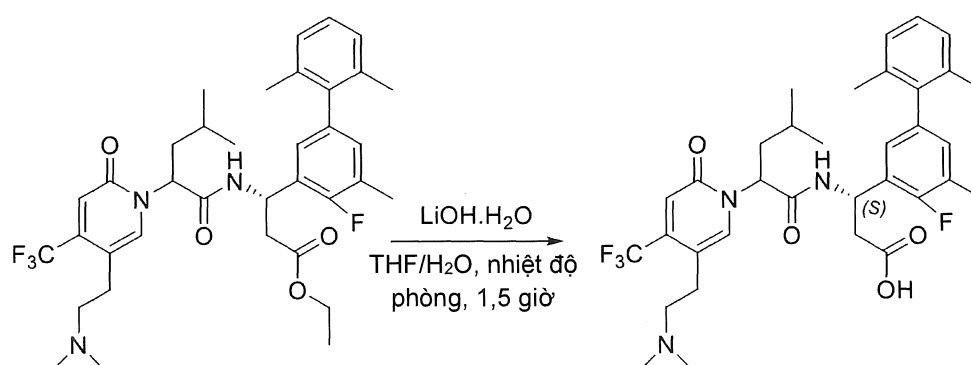
3-47. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất BA-P1 và BA-P2)

Bước 1: ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (95,0 mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (100,0 mg, 0,29 mmol), TCHF (97,0 mg, 0,35 mmol) và NMI (71,0 mg, 0,87 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40 g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (100,0 mg). Hiệu suất 52,3% (ESI 660,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100,0 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (32,0 mg, 0,75 mmol) trong THF (3 mL) và nước (1 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2*N*. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều

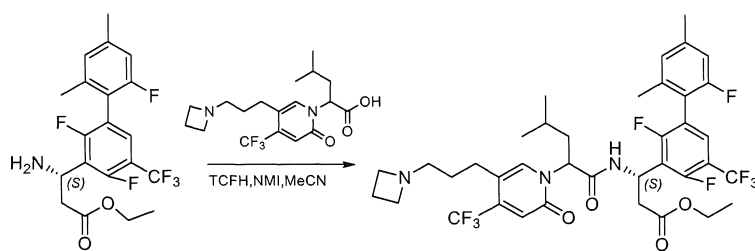
chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình BA-P1 (16,4 mg) và BA-P2 (12,5 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

BA-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,03 – 6,86 (m, 3H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 2H), 2,83 – 2,78 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 11,3 Hz, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 6H).

BA-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 3H), 6,82 – 6,77 (m, 3H), 5,60 – 5,57 (m, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 – 2,50 (m, 1H), 2,42 – 2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,90 – 1,85 (m, 7H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 0,79 – 0,77 (m, 6H).

3-48. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất HD-P1 và HD-P2)

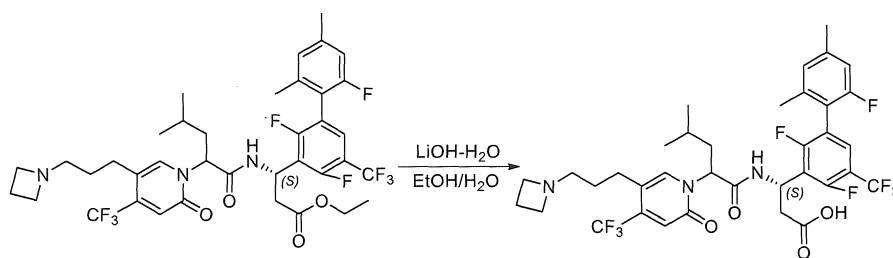
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của 2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic axit (100 mg, 0,28 mmol), (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), NMI (71 mg, 0,87 mmol) và TCFH (98 mg, 0,35 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-

(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (110 mg). Hiệu suất 52 % (ESI 776,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



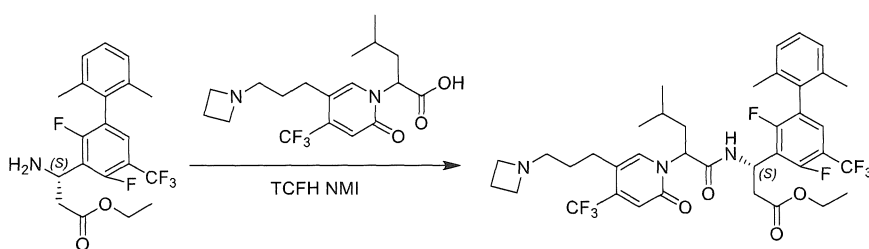
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (110 mg, 0,14 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (24 mg, 0,56 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (30-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HD-P1 (27 mg) và HD-P2 (28 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HD-P1 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 5,81 – 5,71 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,53 (m, 3H), 2,51 – 2,30 (m, 5H), 2,18 – 1,90 (m, 5H), 1,90 – 1,66 (m, 2H), 1,46 – 1,23 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

HD-P2 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 5,89 – 5,73 (m, 1H), 5,69 – 5,62 (m, 1H), 4,17 – 3,93 (m, 4H), 3,21 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,51 – 2,30 (m, 5H), 2,10 (d, *J* = 11,8 Hz, 3H), 1,98 – 1,55 (m, 4H), 1,42 – 1,22 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 6H).

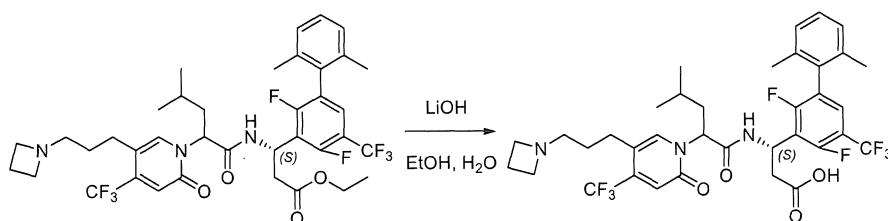
3-49. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HE-P1 và HE-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (116 mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (100 mg, 0,27 mmol), TCFH (151 mg, 0,54 mmol) và NMI (110 mg, 1,35 mmol) trong CH₃CN (2 mL) được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (120 mg). Hiệu suất 58,6 % (ESI 758,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-

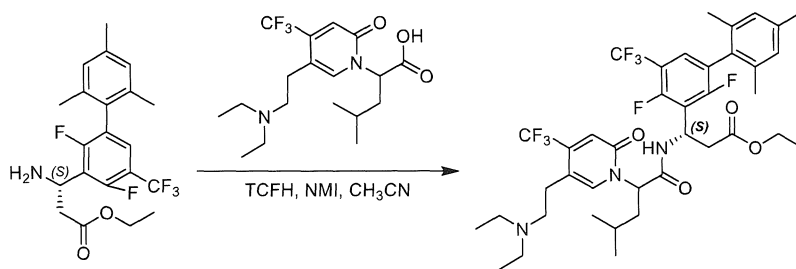
yl)propanoat (120 mg, 0,16 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (13 mg, 0,32 mmol) trong EtOH (2 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 40-65%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HE-P1 (40 mg) và HE-P2 (42 mg) dưới dạng các chất rắn màu vàng.

HE-P1 ESI 730,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,05 – 2,91 (m, 3H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,85 (m, 6H).

HE-P2 ESI 730,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 1,95 – 1,78 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 6H).

3-50. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(diethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HF-P1 và HF-P2)

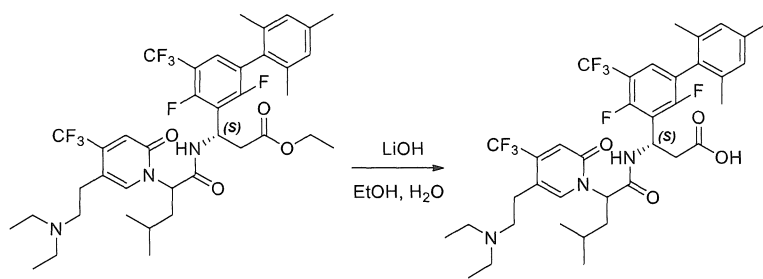
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(diethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (125 mg, 0,3 mmol), axit 2-(5-(2-(diethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpanoic (120 mg, 0,32 mmol), TCFH (150 mg,

0,54 mmol) và NMI (110 mg, 1,35 mmol) trong CH₃CN (2,5 mL) được khuấy ở 50 °C trong 30 phút. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại purified Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(diethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (140 mg). Hiệu suất 60,3 % (ESI 774,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(diethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(diethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140 mg, 0,18 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (23 mg, 0,54 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (35-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HF-P1 (46 mg) và HF-P2 (50 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

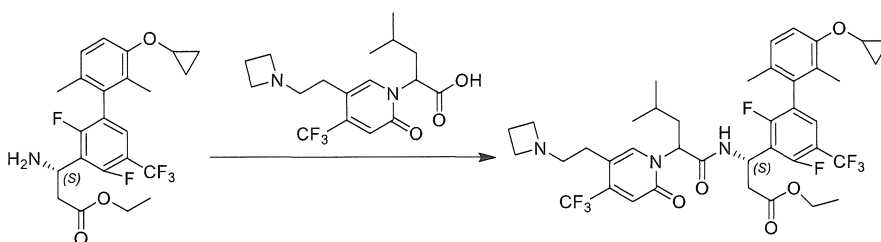
HF-P1 ESI 746,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,79 – 5,67 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 6H), 3,04 – 2,88 (m, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 0,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

HF-P2 ESI 746,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,82 – 5,64 (m, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 6H), 2,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, *J* =

4,2 Hz, 6H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 7H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

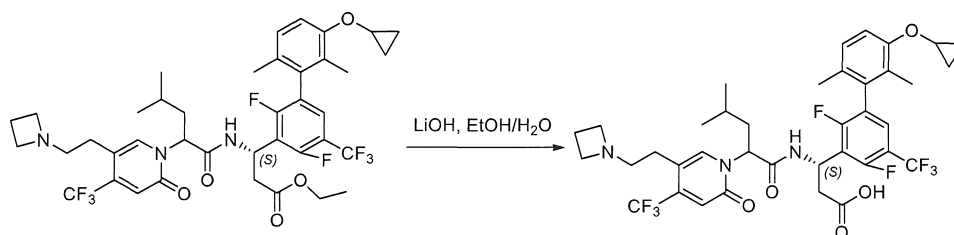
3-51. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất HG-P1 và HG-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (3*S*)-etyl 3-amino-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (150 mg, 0,33 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (119 mg, 0,33 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) và NMI (82 mg, 1,0 mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (130 mg). Hiệu suất 53% (ESI 800,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



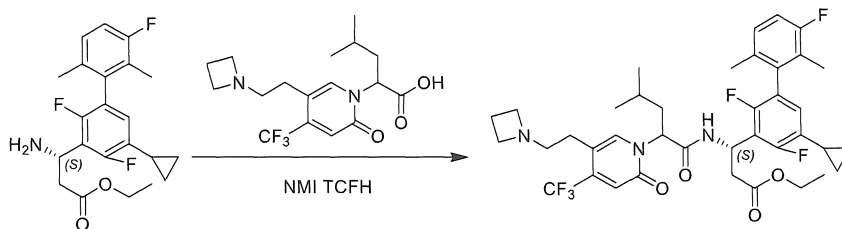
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3'-xyclopropoxy-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,16 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (35 mg, 0,9 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HG-P1 (30,1 mg) và HG-P2 (42,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HG-P1 ESI 772,3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,71-5,68 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,92 (dd, *J* = 15,0, 8,7 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,04 – 1,85 (m, 5H), 1,81 – 1,69 (m, 3H), 1,38 (dd, *J* = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,78 (dd, *J* = 11,2, 5,2 Hz, 2H), 0,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

HG-P2 ESI 772,3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 2H), 3,01 – 2,76 (m, 3H), 2,60 (dd, *J* = 15,5, 4,1 Hz, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 4H), 1,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H), 0,81-0,75 (m, 2H), 0,70 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H).

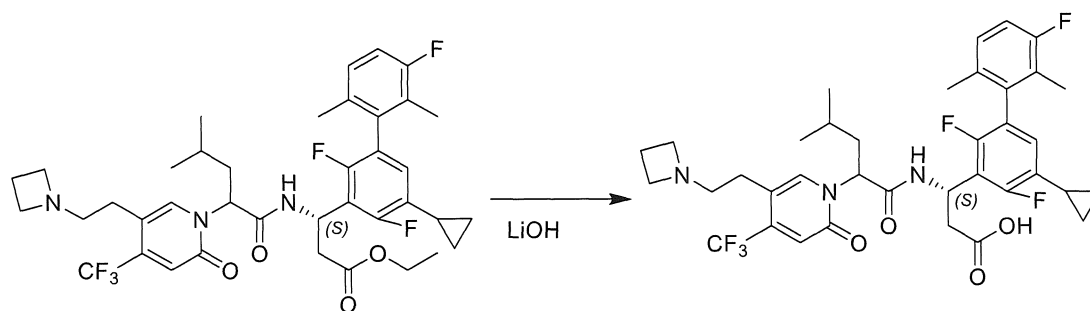
3-52. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HH-P1 và HH-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (3*S*)-3-amino-3-(5-xylopropyl-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120 mg, 0,3 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (108 mg, 0,3 mmol), *TCFH* (126 mg, 0,45 mmol) và *NMI* (123 mg, 1,5 mmol) trong CH_3CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH_4HCO_3 10mM, B: MeOH, 20~95%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-xylopropyl-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (140 mg). Hiệu suất 62% (ESI 734,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-xylopropyl-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



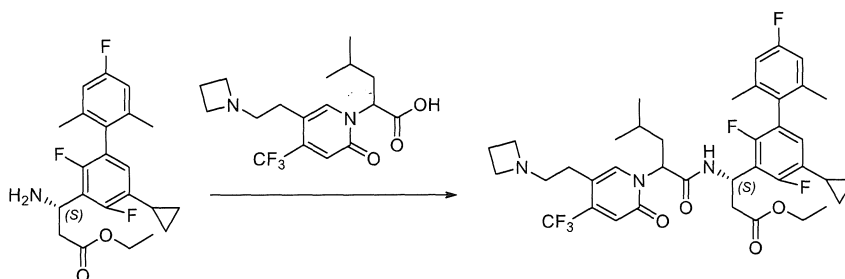
Ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5-xylopropyl-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140 mg, 0,19 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (24 mg, 0,57 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 20-85%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HH-P1 (35 mg) và HH-P2 (58 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HH-P1 ESI 706,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,80 – 5,58 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,97 – 2,78 (m, 3H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 2,13 – 1,76 (m, 9H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 8H), 0,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

HH-P2 ESI 706,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 6,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,86 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 3H), 2,60 – 2,36 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 7H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,93 – 0,82 (m, 6H), 0,72 – 0,62 (m, 2H).

3-53. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HI-P1 và HI-P2)

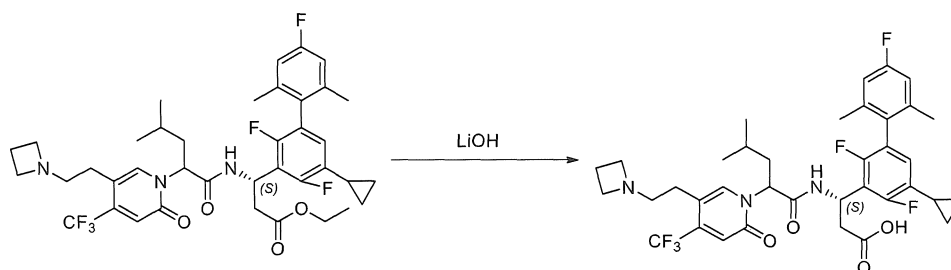
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanoic (150 mg, 0,42 mmol), etyl (3*S*)-3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (162 mg, 0,42 mmol), NMI (0,14mL) và TCFH (141 mg, 0,504 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-

2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (160 mg).
Hiệu suất 52% (ESI 734,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



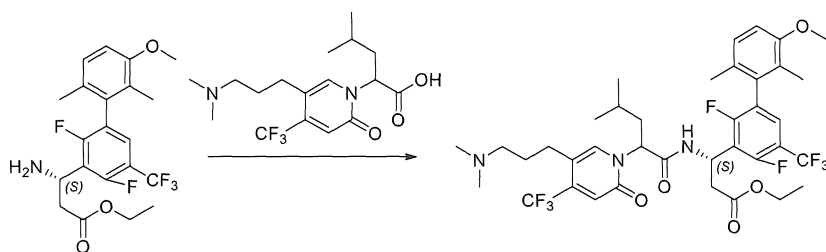
Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160 mg, 0,22 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (46 mg, 1,1 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (0,4 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HI-P1 (44,0 mg) và HI-P2 (36,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HI-P1 ESI 706,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 3H), 6,61 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 2,11 – 1,87 (m, 9H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 8H), 0,70 – 0,60 (m, 2H).

HI-P2 ESI 706,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,66 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,85 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 2,36 (m, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 7H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,46 – 1,26 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 6H), 0,72 – 0,63 (m, 2H).

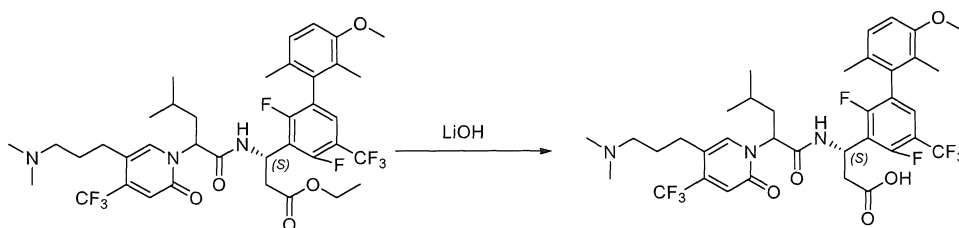
3-54. Điều chế axit (3S)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất HJ-P1 và HJ-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanoic (150 mg, 0,41 mmol), etyl (3S)-3-amino-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (176 mg, 0,41 mmol), NMI (0,15mL) và TCFH (141 mg, 0,507 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (30-90% CH₃CN) để tạo ra etyl (3S)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat (160 mg). Hiệu suất 52% (ESI 776,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic



Etyl (3S)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat (160 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (46 mg,

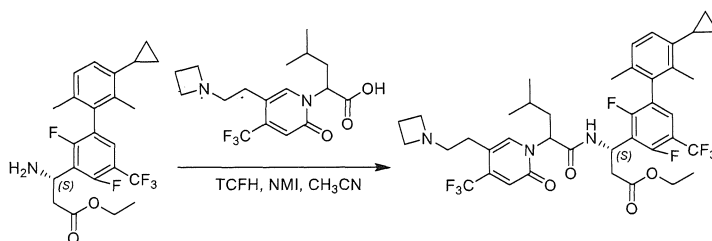
1,1 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (0,4 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HJ-P1 (36,0 mg) và HJ-P2 (41,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HJ-P1 ESI 748,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,82 – 5,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 – 2,58 (m, 3H), 2,10 – 1,69 (m, 10H), 1,35 (s, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

HJ-P2 ESI 748,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,88 – 5,77 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,58 (m, 3H), 2,11 – 1,83 (m, 9H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,42 – 1,17 (m, 1H), 0,97 – 0,70 (m, 6H).

3-55. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HK-P1 và HK-P2)

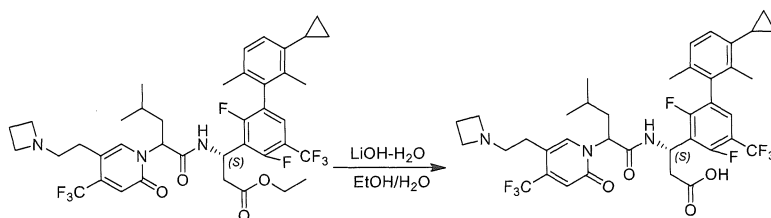
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (210,0 mg, 0,48 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (136,9 mg, 0,38 mmol), TCFH (134,7 mg, 0,48 mmol) và NMI (118,2 mg, 1,44 mmol) trong

CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (100,0 mg). Hiệu suất 34% (ESI 784,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100,0 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (16,4 mg, 0,39 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HK-P1 (5,6 mg) và HK-P2 (48,8 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

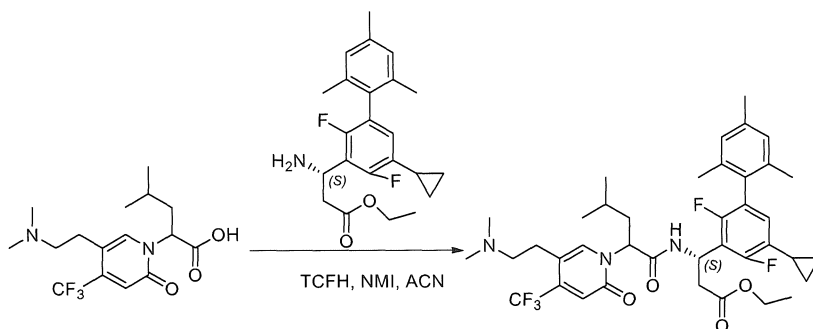
HK-P1 ESI 756,2 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 4H), 1,97 – 1,82 (m, 5H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 8H), 0,65 – 0,54 (m, 2H).

HK-P2 ESI 756,2 (M+H)⁺ 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,67 – 5,61 (m, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,344 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,74 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m,

1H), 2,51 – 2,39 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 5H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 1H), 0,96 – 0,83 (m, 8H), 0,65 – 0,57 (m, 2H).

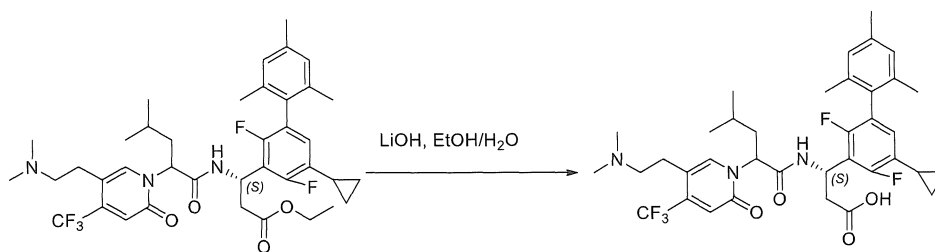
3-56. Điều chế axit (3*S*)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất HL-P1 và HL-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit (*S*)-etyl 3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,31 mmol), 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (108 mg, 0,31 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) và NMI (82 mg, 1,0 mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu không màu (130 mg). Hiệu suất 59% (ESI 718,3 ($M+H$)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



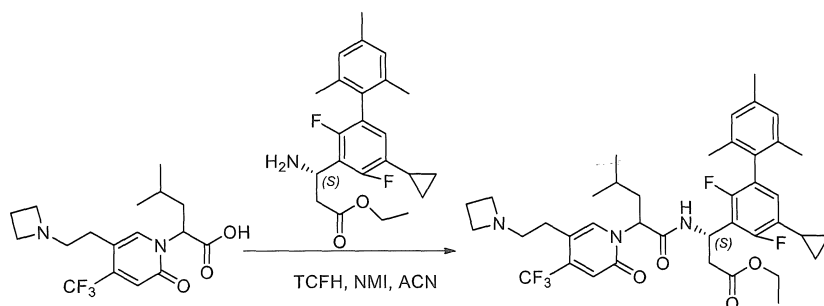
(3*S*)-etyl 3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (130 mg, 0,18 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (38 mg, 0,9 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HL-P1 (50,2 mg) và HL-P2 (41,8 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HL-P1 ESI 690,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 18,3 Hz, 3H), 6,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Hz, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,84 – 2,55-2,50 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40-1,38 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 8H), 0,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H).

HL-P2 ESI 690,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 18,3 Hz, 3H), 6,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Hz, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,84 – 2,55-2,50 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40-1,37 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 8H), 0,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H).

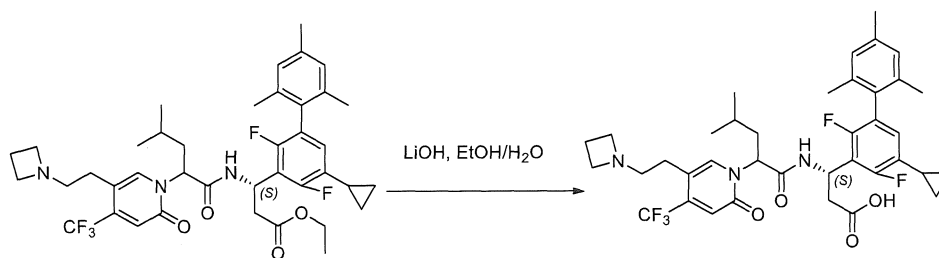
3-57. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất HM-P1 và HM-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (*S*)-etyl 3-amino-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,31 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanoic (112 mg, 0,31 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) và NMI (82 mg, 1,0 mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (120 mg). Hiệu suất 53% (ESI 730,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoic



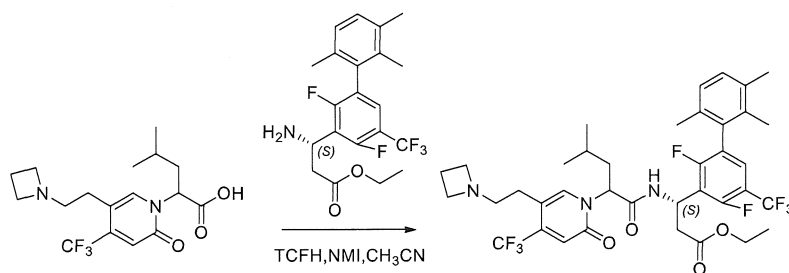
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanamido)-3-(5-xyclopropyl-2,4-diflo-2',4',6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,16 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (35 mg, 0,9 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HM-P1 (30,2 mg) và HM-P2 (31,8 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HM-P1 ESI 702,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 3H), 6,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,84 – 5,61 (m, 2H), 4,00 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 3H), 2,67 (dd, J = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 3H), 1,90 (d, J = 21,3 Hz, 6H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,94 -0,90(m, 8H), 0,64-0,62 (m, 2H).

HM-P2 ESI 702,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 6,63 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 5,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,33 -3,30(m, 2H), 2,97 – 2,76 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 7H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,37 - 1,35(m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 2H), 0,88 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 6H), 0,67-0,65 (m, 2H).

3-58. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HN-P1 và HN-P2)

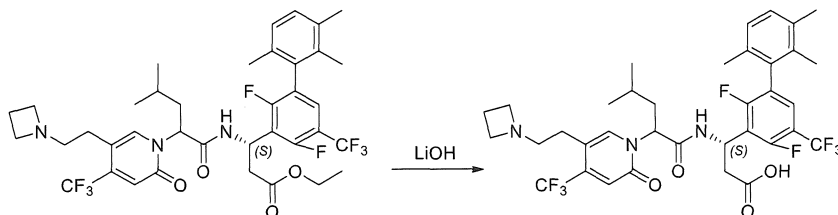
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120,0 mg, 0,33 mmol), etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (138,3 mg, 0,33 mmol), TCFH (184,8 mg, 0,66 mmol) và NMI (108,2 mg, 1,32 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 4: 1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-

2',3',6'-trimethyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (125,0 mg). Hiệu suất 50% (ESI 758,7 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



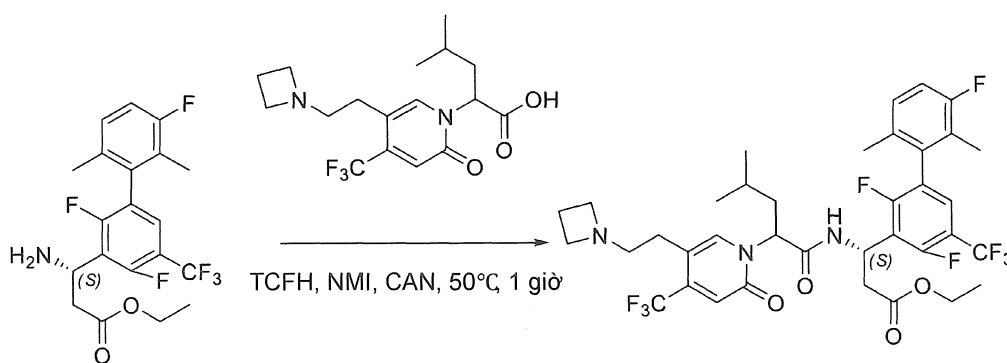
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (122 mg, 0,16 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (26,9 mg, 0,64 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HN-P1 (36,1 mg) và HN-P2 (37,6 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HN-P1 ESI 730,7(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,58 – 5,50 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 5H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,99 – 1,63 (m, 10H), 1,28 (d, *J* = 35,1 Hz, 1H), 0,90 – 0,70 (m, 6H).

HN-P2 ESI 730,7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,98 – 5,84 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,77 (m, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 – 1,85 (m, 7H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,76 (m, 6H).

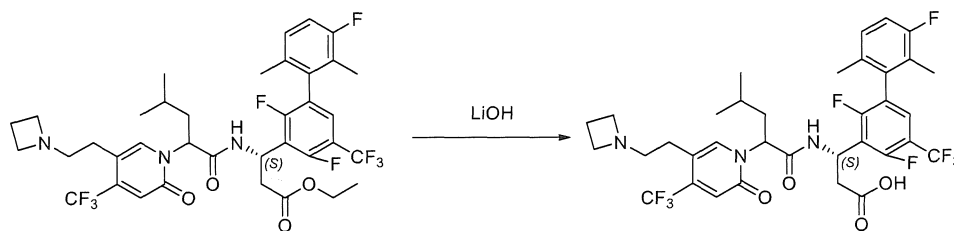
3-59. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất HO-P1 và HO-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (3S)-etyl 3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (100 mg, 0,24 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (86 mg, 0,24 mmol), NMI (59 mg, 0,72 mmol) và TCFH (101 mg, 0,36 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 12:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (116 mg). Hiệu suất 63,8 % (ESI 762,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



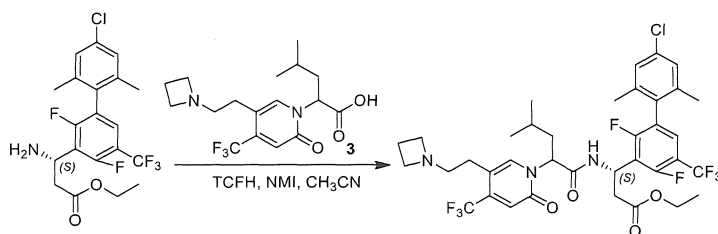
(3*S*)-ethyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (116 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (18,9 mg, 0,45 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HO-P1 (34 mg) và HO-P2 (26 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HO-P1 ESI 734,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,79– 2,72 (m, 1H), 2,49– 2,41 (m, 2H), 1,99– 1,89 (m, 8H), 1,39– 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

HO-P2 ESI 734,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 4H), 1,76 – 1,71 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

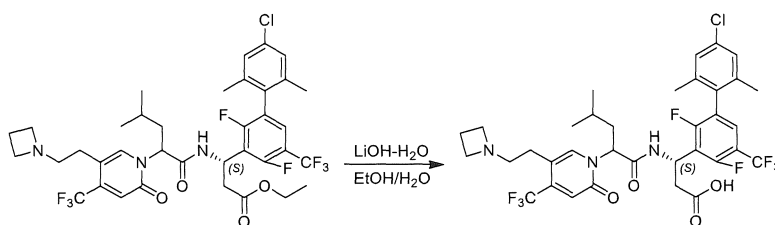
3-60. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4'-clo-2,4-diflo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HP-P1 và HP-P2)

Bước 1: ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4'-clo-2,4-diflo-2',6'-dimethyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(4'-clo-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120,0 mg, 0,28 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (100,9 mg, 0,28 mmol), TCFH (95,4 mg, 0,34 mmol) và NMI (115,0 mg, 1,40 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-clo-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (80,0 mg). Hiệu suất 37% (ESI 778,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-clo-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



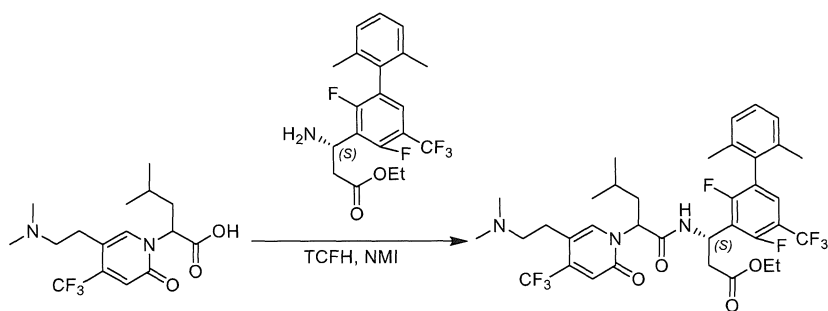
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-clo-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (80,0 mg, 0,10 mmol) được xử lý với LiOH·H₂O (12,6 mg, 0,30 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HP-P1 (12,5 mg) và HP-P2 (24,5 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HP-P1 ESI 750,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,80 – 5,62 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,65 (m, 4H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,48 – 1,30 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

HP-P2 ESI 750,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,99 – 2,72 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 6H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

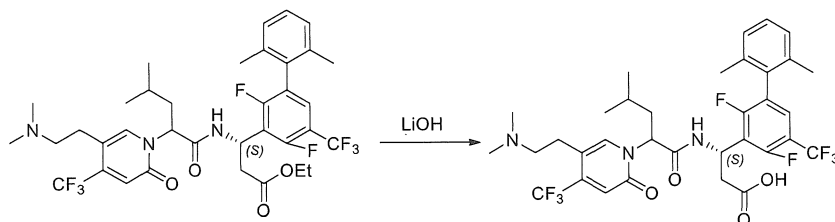
3-61. Điều chế axit (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyr -idin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất HQ-P1 và HQ-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanoic (86 mg, 0,23 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (92,0 mg, 0,23 mmol), TCFH (78,0 mg, 0,28 mmol) và NMI (38,0 mg, 0,46 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (90,0 mg). Hiệu suất 53,4% (ESI 732,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



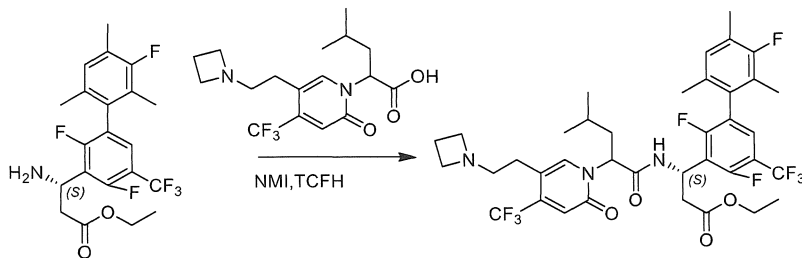
Etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (90,0 mg, 0,12 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (29,0 mg, 0,68 mmol) trong EtOH (3 mL) và nước (1 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HQ-P1 (15,1 mg) và HQ-P2 (35,4 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HQ-P1 ESI 704,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,76 – 5,60 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 3H), 2,78-2,72 (m, 7H), 2,09 – 1,92 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 6H).

HQ-P2 ESI 704,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (t, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,84-5,80 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 7H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 3,1 Hz, 6H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 6H).

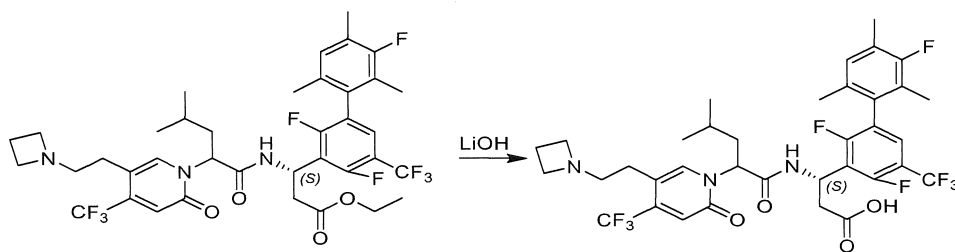
3-62. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HR-P1 và HR-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (90 mg, 0,21 mmol), 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic axit (81 mg, 0,21mmol), NMI (0,2 mL) và TCFH (88 mg, 0,32 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (80 mg). Hiệu suất 50% (ESI 776,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (80 mg, 0,1 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (13 mg, 0,3 mmol) trong MeOH (2,0 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại

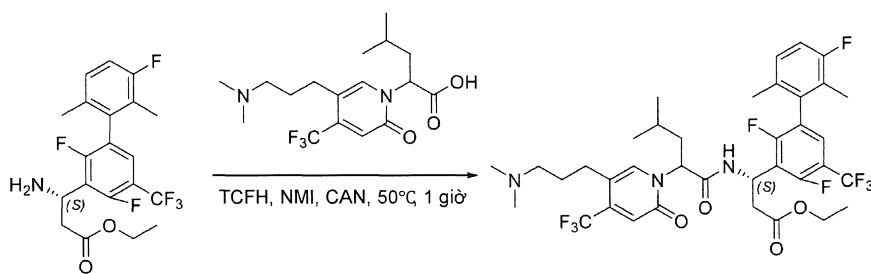
lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 50-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HR-P1 (22,0 mg) và HR-P2 (25,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HR-P1 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,51 – 2,37 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,09 – 1,75 (m, 8H), 1,37 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

HR-P2 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 – 5,82 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,02 – 1,83 (m, 7H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,26 (m, 1H), 0,93 – 0,84 (m, 6H).

3-63. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất HS-P1 và HS-P2)

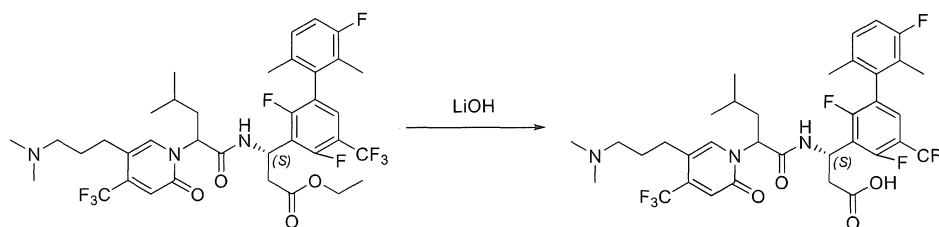
Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (3S)-etyl 3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (100 mg, 0,24 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (86 mg, 0,24 mmol), NMI (59 mg, 0,72 mmol) và TCFH (101 mg, 0,36 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng

cột silica gel (DCM: MeOH 15:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (110 mg). Hiệu suất 60,4 % (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



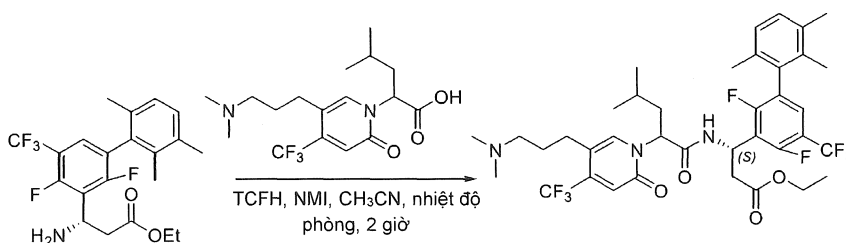
(3S)-etyl 3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (110 mg, 0,14 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (18,1mg, 0,43 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HS-P1 (29 mg) và HS-P2 (30 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HS-P1 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,64 – 5,53 (m, 1H), 5,45 – 5,41 (m, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 3H), 2,47 – 2,35 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 8H), 1,61 – 1,55 (m, 2H), 1,32 – 1,29 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

HS-P2 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,85 – 5,69 (m, 1H), 5,64 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,60 (m, 3H), 2,05 – 1,84 (m, 9H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 6H).

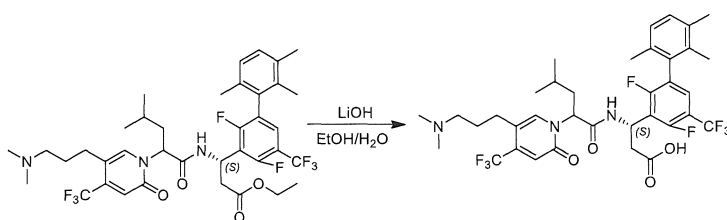
3-64. Điều chế axit (3S)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (HT-P1 và HT-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160 mg, 0,39 mmol), axit 2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanoic (153 mg, 0,42 mmol), TCFH (218 mg, 0,78 mmol) và NMI (160 mg, 1,95 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃OH, 0~85%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (120 mg). Hiệu suất 43,9 % (ESI 760,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic



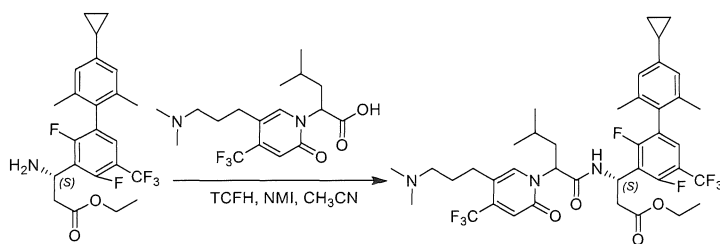
axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoic (120 mg, 0,17 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (22 mg, 0,52 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-65%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HT-P1 (20 mg) và HT-P2 (23 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HT-P1 ESI 732,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (m, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,97 (m, *J* = 16,3, 8,5 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 5H), 2,16 (s, 6H), 1,84 (m, *J* = 18,7, 9,9 Hz, 5H), 1,73 (d, *J* = 29,3 Hz, 3H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 1,27 (m, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 0,85 (m, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 6H).

HT-P2 ESI 732,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,84 (m, *J* = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,72 – 2,57 (m, 3H), 2,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,09 – 1,85 (m, 9H), 1,66 (m, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,33 (m, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 0,95 – 0,71 (m, 6H).

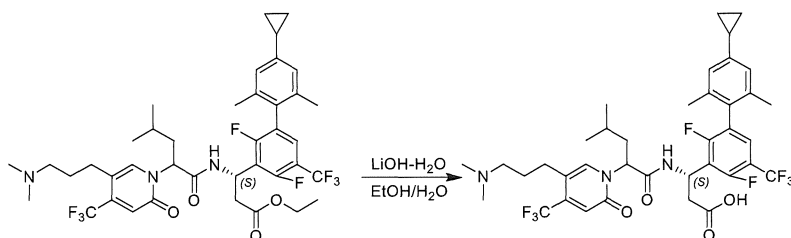
3-65. Điều chế axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoic (các hợp chất HU-P1 và HU-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140,0 mg, 0,32 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (116,0 mg, 0,32 mmol), TCFH (106,6 mg, 0,38 mmol) và NMI (131,4 mg, 1,60 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (150,0 mg). Hiệu suất 60% (ESI 786,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



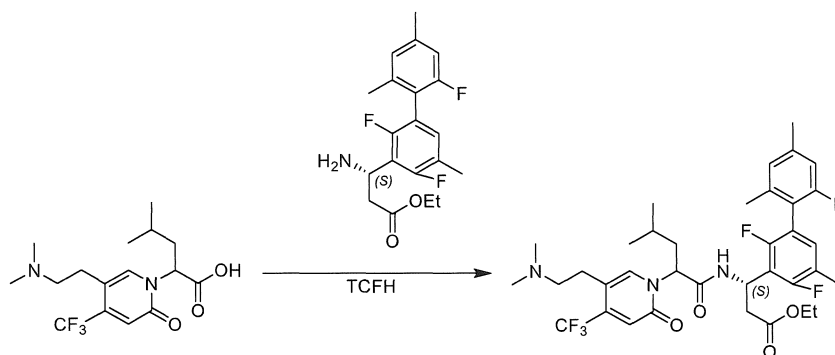
Etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (150,0 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (23,9 mg, 0,57 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HU-P1 (54,5 mg) và HU-P2 (50,5 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HU-P1 ESI 758,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 3H), 5,81 – 5,67 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,76 – 2,57 (m, 3H), 2,11 – 1,79 (m, 11H), 1,41 – 1,27 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 8H), 0,71 – 0,65 (m, 2H).

HU-P2 ESI 758,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 3H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,57 (m, 3H), 2,09 – 1,81 (m, 10H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,99 – 0,92 (m, 2H), 0,89 – 0,83 (m, 6H), 0,72 – 0,65 (m, 2H).

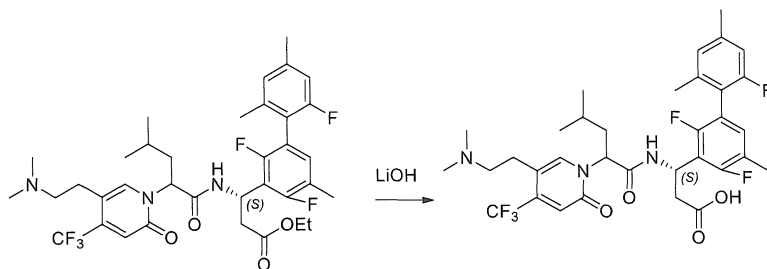
3-66. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HV-P1 và HV-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (142 mg, 0,41 mmol), etyl (3S)-3-amino-3-(2,2',4-triflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (150,0 mg, 0,41 mmol), TCFH (137,0 mg, 0,48 mmol) và NMI (67,0 mg, 0,81 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido) -3-(2,2',4-triflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (160,0 mg). Hiệu suất 56,1% (ESI 696,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



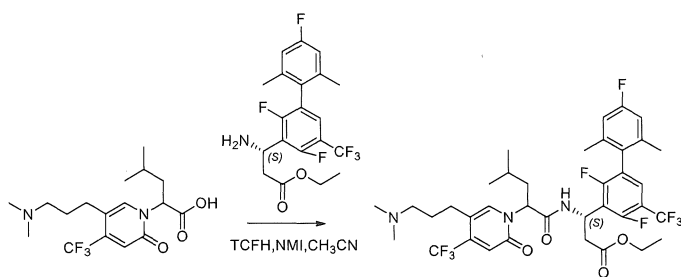
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160,0 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (50,0 mg, 1,15 mmol) trong EtOH (3 mL) và nước (1 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HV-P1 (41,3 mg) và HV-P2 (45,5 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HV-P1 ESI 668,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,77 – 5,64 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 3H), 2,74-2,66 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 5H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,95-0,92 (m, 6H).

HV-P2 ESI 668,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 7H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 6H).

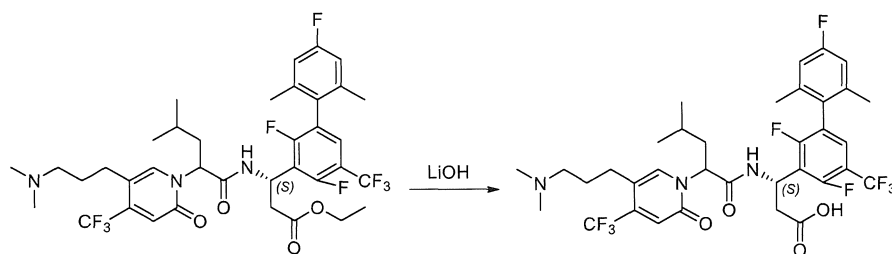
3-67. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất HW-P1 và HW-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (100,0 mg, 0,28 mmol), ethyl (*S*)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (117,3 mg, 0,28 mmol), TCFH (156,8 mg, 0,56 mmol) và NMI (91,8 mg, 1,12 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 4: 1) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (150,0 mg). Hiệu suất 71% (ESI 764,7 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



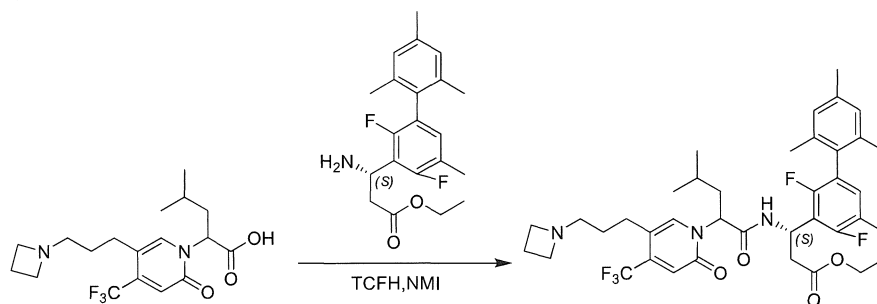
Ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,20 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (33,6 mg, 0,80 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HW-P1 (60,1 mg) và HW-P2 (50,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HW-P1 ESI 736,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,78 – 5,67 (m, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 – 2,55 (m, 3H), 2,12 – 1,84 (m, 10H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

HW-P2 ESI 736,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 3H), 5,86 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,71 – 2,50 (m, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 8H), 1,67 – 1,52 (m, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 1H), 0,93 – 0,77 (m, 6H).

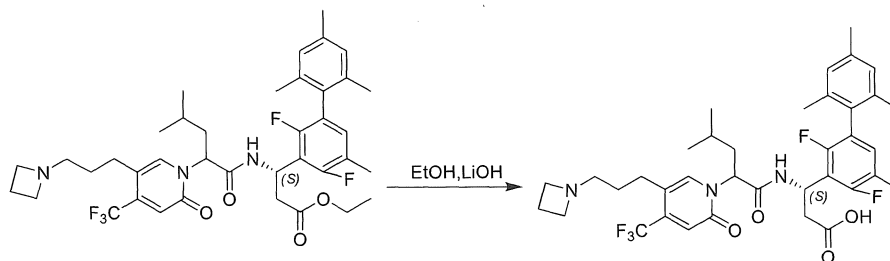
3-68. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất HX-P1 và HX-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (100 mg, 0,27 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (97 mg, 0,27 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (378 mg, 1,35 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (140 mg). Hiệu suất 73% (ESI 718,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic



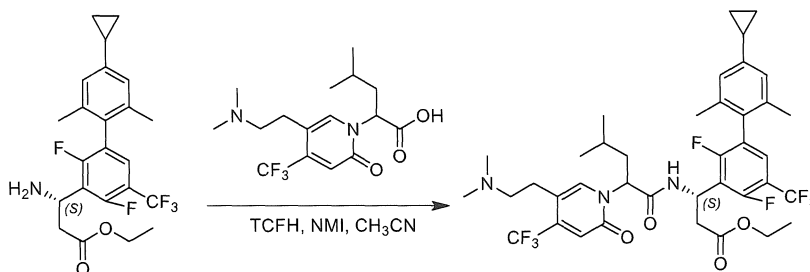
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (140 mg, 0,20 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (76 mg, 1,80 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HX-P1 (41,0 mg) và HX-P2 (40,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HX-P1 ESI 690,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91 (d, *J* = 21,2 Hz, 6H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

HX-P2 ESI 690,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 4H), 5,91 – 5,81 (m, 1H), 5,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 4H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,70 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 – 1,69 (m, 9H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 1H), 0,94 – 0,78 (m, 6H).

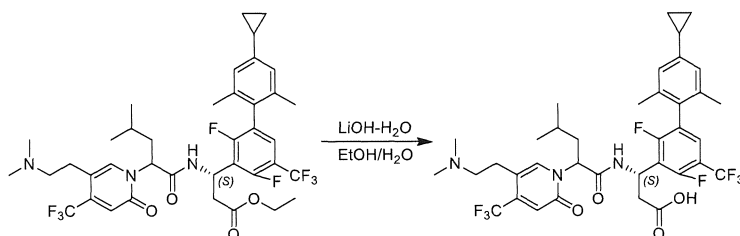
3-69. Điều chế axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất HY-P1 và HY-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140,0 mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanoic (101,0 mg, 0,29 mmol), TCFH (97,6 mg, 0,35 mmol) và NMI (71,4 mg, 0,87 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (130,0 mg). Hiệu suất 57% (ESI 772,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoat (130,0 mg, 0,17 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (21,4 mg, 0,51 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong

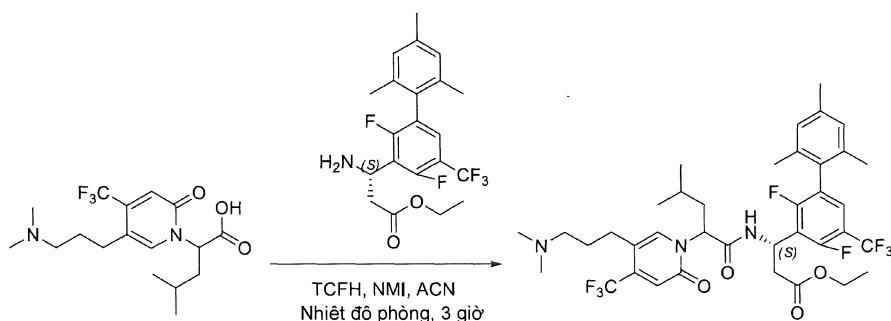
chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HY-P1 (40 mg) và HY-P2 (50,3 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HY-P1 ESI 744,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 2H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 7H), 2,05 – 1,91 (m, 5H), 1,91 – 1,79 (m, 4H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 8H), 0,72 – 0,64 (m, 2H).

HY-P2 ESI 744,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,89 – 2,75 (m, 7H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 6H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,91 – 0,84 (m, 6H), 0,75 – 0,63 (m, 2H).

3-70. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất HZ-P1 và HZ-P2)

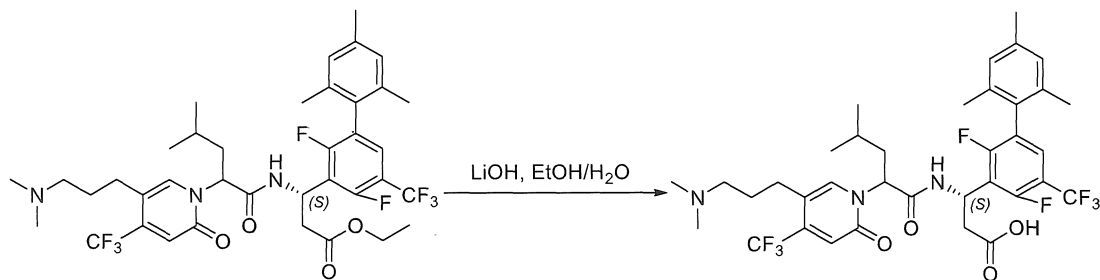
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (208 mg, 0,50 mmol), axit 2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanoic (180 mg, 0,50 mmol), TCFH (280 mg, 1,0 mmol) và NMI (123 mg, 1,5 mmol) trong MeCN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',4',6'-

trimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu không màu (200 mg). Hiệu suất 53% (ESI 760,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



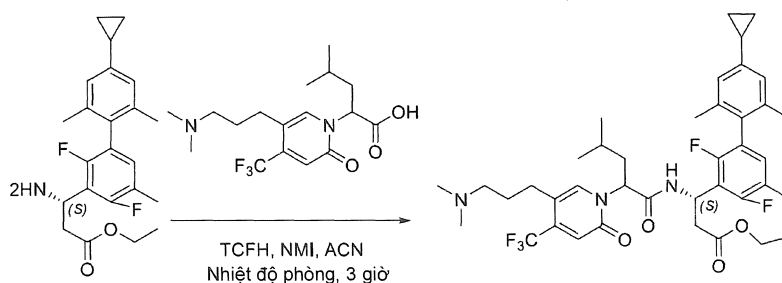
(3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimethyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (200 mg, 0,26 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (55 mg, 1,3 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình HZ-P1 (7,0 mg) và HZ-P2 (62,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

HZ-P1 ESI 732,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,72 – 2,58 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 7H), 1,87 (s, 3H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

HZ-P2 ESI 732,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,82-5,80 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,63 -2,60(m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,83 (m, 9H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 6H).

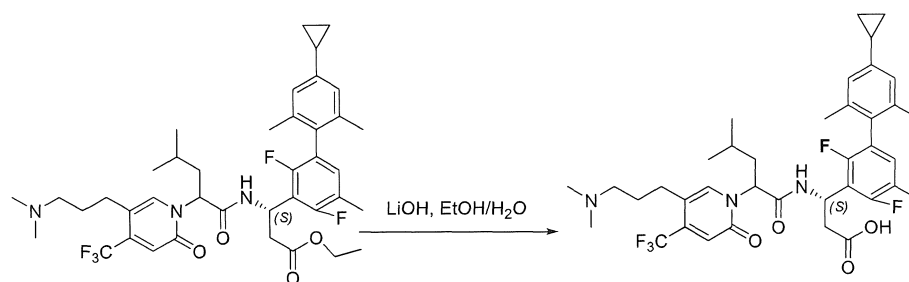
3-71. Điều chế axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất IA-P1 và IA-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của (*S*)-etyl 3-amino-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (107 mg, 0,28 mmol), axit 2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (100 mg, 0,28 mmol), TCFH (157 mg, 0,56 mmol) và NMI (69 mg, 0,84 mmol) trong MeCN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu không màu (100 mg). Hiệu suất 49% (ESI 732,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(4'-xyclopropyl-2,4-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-

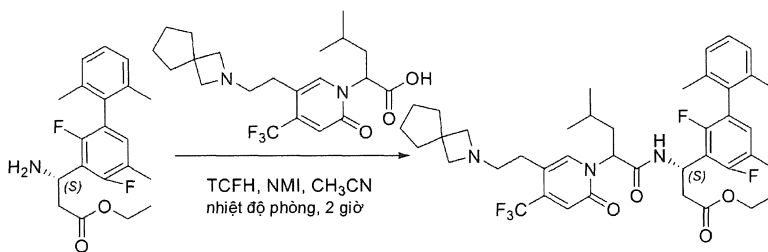
methylpentanamido)propanoat (100 mg, 0,14 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (27 mg, 0,65 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IA-P1 (37,3 mg) và IA-P2 (38,5 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IA-P1 ESI 704,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 3H), 5,78 – 5,67 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,93 -2,90(m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,24 (d, *J* = 18,1 Hz, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 8H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,82 (m, 8H), 0,72 – 0,56 (m, 2H).

IA-P2 ESI 704,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 16,3 Hz, 3H), 5,84-5,80 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,01-3,00 (m, 2H), 2,85 -2,83(m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,83 (m, 10H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,03 – 0,91 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 6H), 0,71 – 0,64 (m, 2H).

3-72. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (IB-P1 và IB-P2)

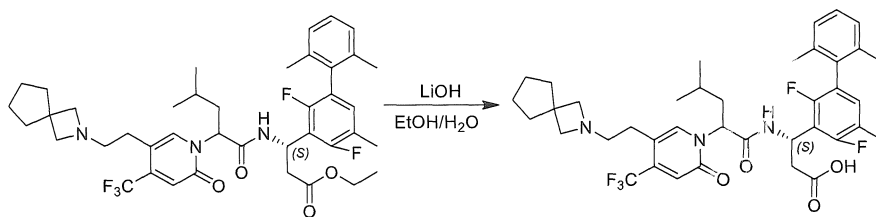
Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140 mg, 0,40 mmol), axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)etyl)-2-oxo-

4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (182 mg, 0,54 mmol), TCFH (224 mg, 0,80 mmol) và NMI (164 mg, 2,0 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃OH, 0~85%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (130 mg). Hiệu suất 43,3 % (ESI 744,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (130 mg, 0,17 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (22 mg, 0,52 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-65%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IB-P1 (48 mg) và IB-P2 (65 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

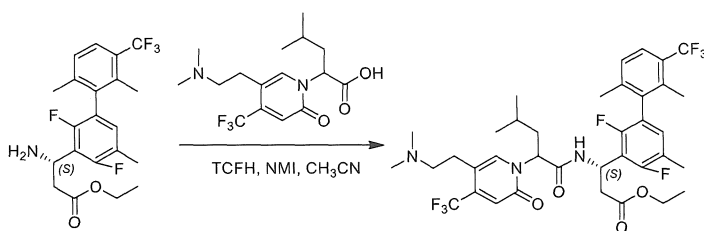
IB-P1 ESI 716,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,18 (m, *J* = 24,2, 7,1 Hz, 3H), 6,94 (m, *J* = 14,9, 6,5 Hz, 2H), 5,87 (m, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,75 (m, *J* = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,03 (m, *J* = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,70 (m, *J* = 15,3, 4,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 – 1,98 (m, 8H), 1,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 0,99 (m, *J* = 6,6, 1,2 Hz, 6H).

IB-P2 ESI 716,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 3H), 6,99 – 6,73 (m, 2H), 5,92 (m, *J* = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,43 – 3,31 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 3H), 2,47 (m, *J* = 16,1, 3,6 Hz, 1H), 2,28

(s, 3H), 2,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H), 1,91 (m, $J = 26,9, 12,0, 7,3$ Hz, 5H), 1,74 – 1,56 (m, 5H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 0,89 (m, $J = 9,1, 6,6$ Hz, 6H).

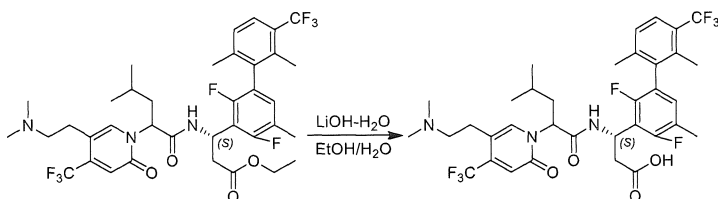
3-73. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoic (các hợp chất IC-P1 và IC-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (170,0 mg, 0,41 mmol), axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptananoic (142,8 mg, 0,49 mmol), TCFH (137,5 mg, 0,76 mmol) và NMI (68,8 mg, 1,64 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (210,0 mg). Hiệu suất 69% (ESI 746,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylptanamido)propanoic



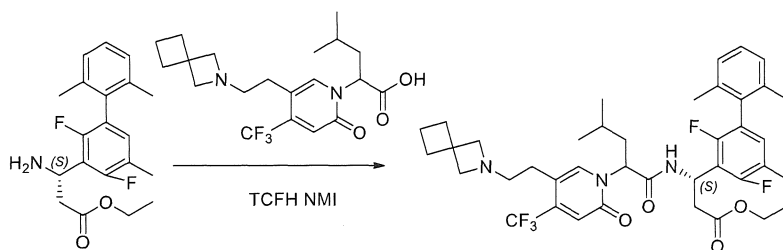
Etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (210,0 mg, 0,28 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (35,2 mg, 0,84 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IC-P1 (53,3 mg) và IC-P2 (78,3 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IC-P1 ESI 718,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 2,79 – 2,64 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 8H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

IC-P2 ESI 718,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 5,66 – 5,60 (m, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 3,01 – 2,94 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 7H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 6H).

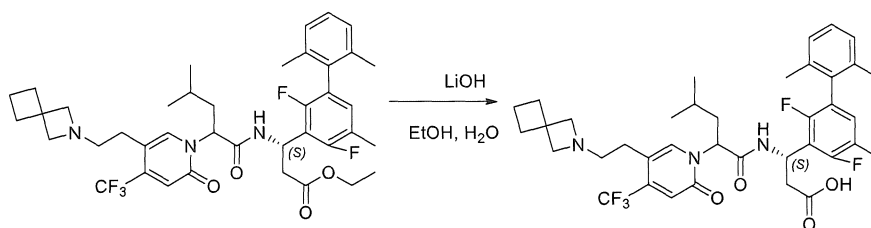
3-74. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất ID-P1 và ID-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (220 mg, 0,63 mmol), axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (240 mg, 0,6 mmol), TCFH (336 mg, 1,2 mmol) và NMI (246 mg, 3,0 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra ethyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (310 mg). Hiệu suất 70,8 % (ESI 730,4 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Ethyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (310 mg, 0,42 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (54 mg, 1,28 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (40-60% CH₃CN) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình ID-P1 (72 mg) và ID-P2 (96 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

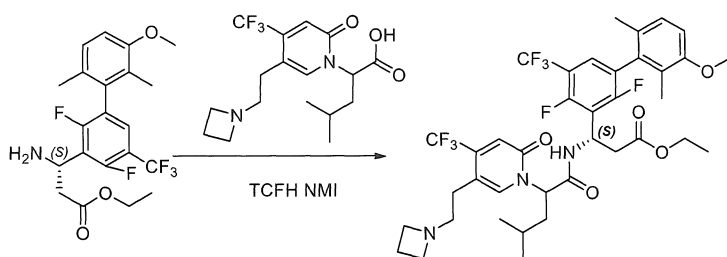
ID-P1 ESI 702,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,83 – 5,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,64 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 7H), 2,04 – 1,89 (m, 8H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,88 (m, 6H).

ID-P2 ESI 702,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,95 – 5,86 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H),

3,41 – 3,31 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,17 (m, 7H), 2,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,83 (m, 6H).

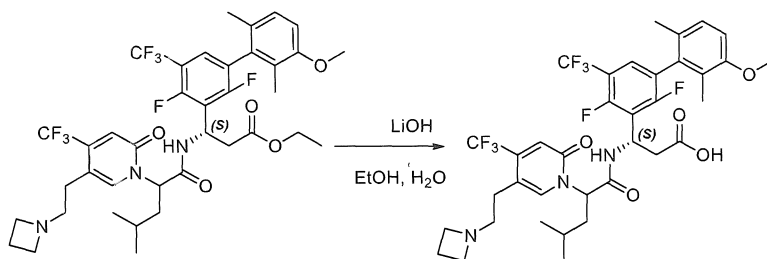
3-75. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IE-P1 và IE-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (150 mg, 0,35 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,41 mmol), TCFH (213 mg, 0,76 mmol) và NMI (156 mg, 1,9 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở 50 °C trong 30 phút. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (180 mg). Hiệu suất 66,4 % (ESI 774,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



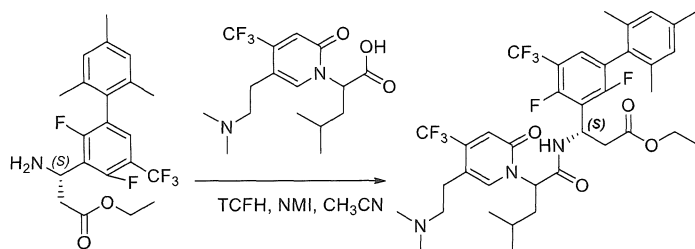
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (180 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (30 mg, 0,7 mmol) trong EtOH (2 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 35-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IE-P1 (46 mg) và IE-P2 (53 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IE-P1 ESI 746,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (t, *J* = 30,1 Hz, 6H), 1,41 – 1,32 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

IE-P2 ESI 746,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,96 – 5,84 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,43 – 3,31 (m, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 7H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

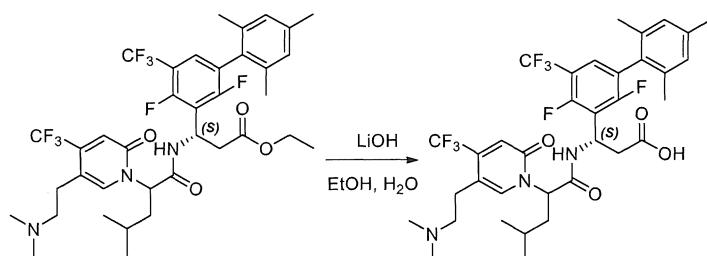
3-76. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoic (các hợp chất IF-P1 và IF-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (210 mg, 0,5 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (200 mg, 0,57 mmol), TCFH (364 mg, 1,3 mmol) và NMI (246 mg, 3,0 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (330 mg). Hiệu suất 88,5 % (ESI 746,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



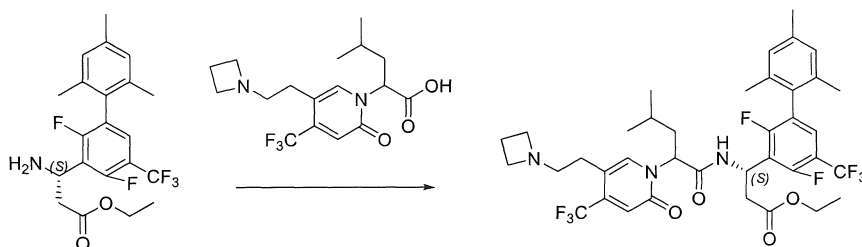
Ethyl (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (330 mg, 0,44 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (56 mg, 1,34 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-58%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IF-P1 (96 mg) và IF-P2 (94 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IF-P1 ESI 718,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

IF-P2 ESI 718,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,85 – 5,76 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 6H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

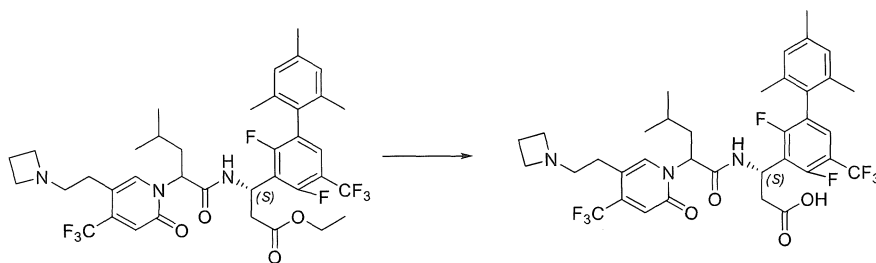
3-77. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất IG-P1 và IG-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,41 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (173 mg, 0,41 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (364 mg, 1,30 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (150 mg). Hiệu suất 54% (ESI 758,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



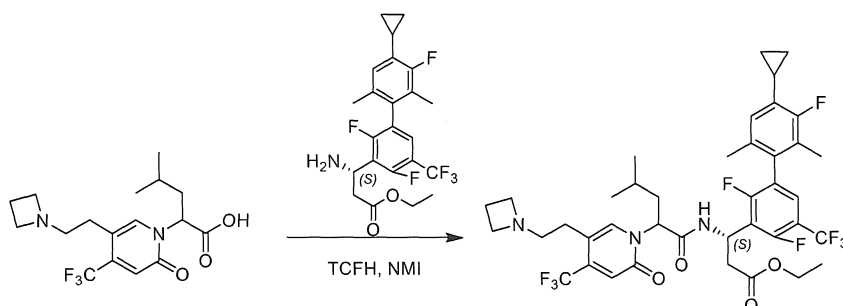
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (150 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1,00 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (0,4 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IG-P1 (33,0 mg) và IG-P2 (51,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IG-P1 ESI 730,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,00 – 2,69 (m, 4H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,83 (m, 8H), 1,52 – 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

IG-P2 ESI 730,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,00 – 5,83 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,33 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 7H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,46 – 1,19 (m, 1H), 1,03 – 0,80 (m, 6H).

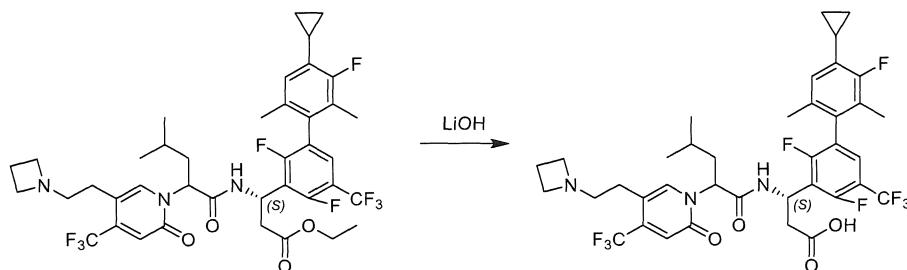
3-78. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IH-P1 và IH-P2)

Bước 1: ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (3*S*)-3-amino-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (80 mg, 0,17 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,33 mmol), TCFH(74 mg, 0,26 mmol), và 1-metylimidazol (57 mg, 0,70 mmol) trong axetonitril (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. Hiệu suất 71,4 % (ESI 802,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (27 mg, 0,65

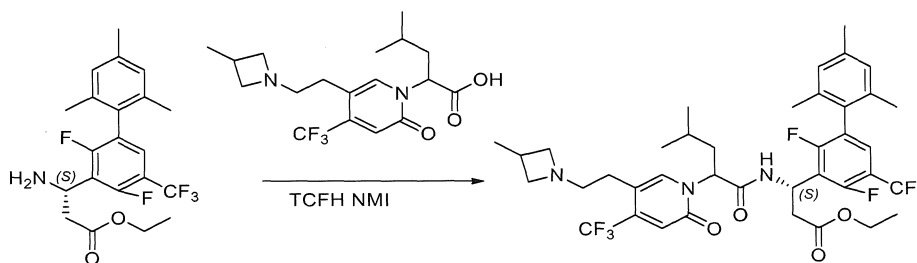
mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 6~7 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IH-P1 (13,8 mg) và IH-P2 (16,7 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IH-P1 ESI 774,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,71 – 6,68 (m, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 2H), 4,02 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 2,93 – 2,70 (m, 4H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 3H), 1,93 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,82 (m, 3H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 8H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).

IH-P2 ESI 774,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,87 – 5,91 (m, 1H), 5,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 2,93 – 2,77 (m, 3H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 7H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 6H), 0,77 – 0,74 (m, 2H).

3-79. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất II-P1 và II-P2)

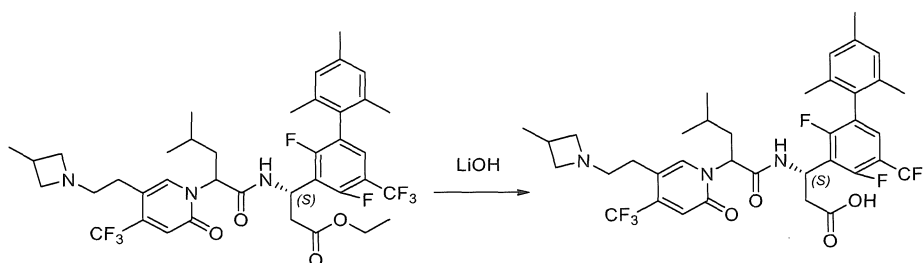
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoic (108 mg, 0,29 mmol),

TCFH (120 mg, 0,43 mmol) và NMI (119 mg, 1,45 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 20~95%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (150 mg). Hiệu suất 67% (ESI 772,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat (150 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (24 mg, 0,57 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 20-85%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình II-P1 (33 mg) và II-P2 (49 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

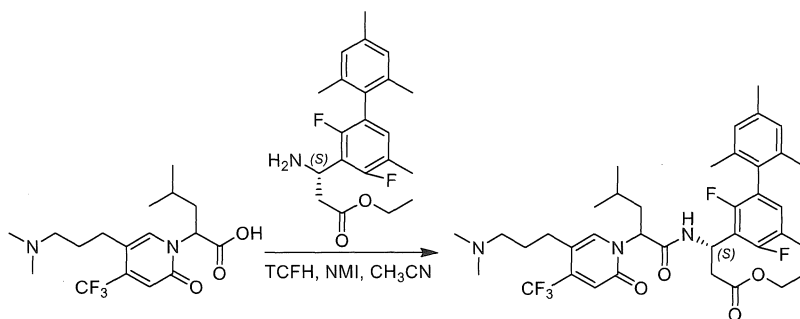
II-P1 ESI 744,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,61 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,00 – 2,78 (m, 4H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

II-P2 ESI 744,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,89 – 5,82 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,02 – 2,85 (m, 4H), 2,65 – 2,53 (m,

1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,18 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

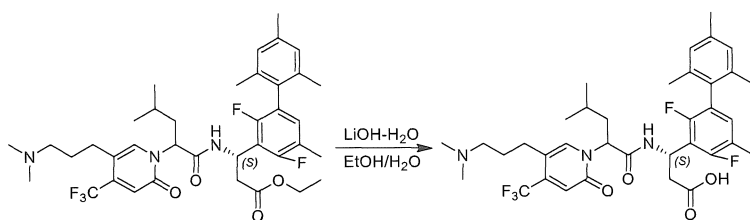
3-80. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất IJ-P1 và IJ-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120,0 mg, 0,33 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (119,6 mg, 0,33 mmol), TCFH (138,9 mg, 0,50 mmol) và NMI (81,3 mg, 0,99 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (160,0 mg). Hiệu suất 68% (ESI 706,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



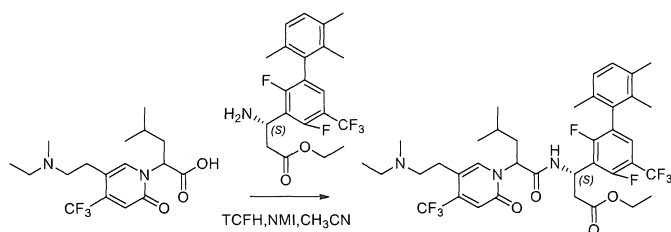
Etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (160,0 mg, 0,23 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (29,0 mg, 0,69 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IJ-P1 (52,0 mg) và IJ-P2 (44,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IJ-P1 ESI 678,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 4H), 5,78 – 5,72 (m, 2H), 3,09 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 7H), 1,41 – 1,26 (m, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

IJ-P2 ESI 678,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 4H), 5,88 – 5,82 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,72 – 2,45 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 10,7 Hz, 6H), 2,03 – 1,88 (m, 9H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,83 (m, 6H).

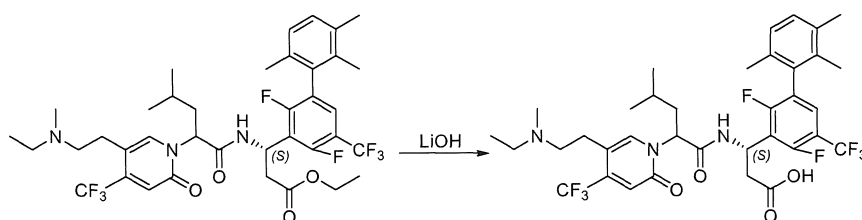
3-81. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất IK-P1 và IK-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (100,0 mg, 0,28 mmol), etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (116,2 mg, 0,28 mmol), TCFH (156,8 mg, 0,56 mmol) và NMI (91,8 mg, 1,12 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 4: 1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (110,0 mg). Hiệu suất 52% (ESI 760,7 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



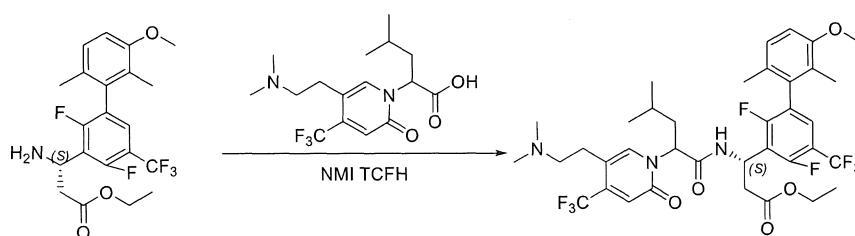
Etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (110 mg, 0,14 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (23,5 mg, 0,56 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IK-P1 (34,1 mg) và IK-P2 (29,4 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IK-P1 ESI 732,7(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,66 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 4H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 4H), 2,26 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 5H), 1,81 (d, J = 15,0 Hz, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

IK-P2 ESI 732,7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 4H), 3,00 – 2,84 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,28 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,98 – 1,79 (m, 7H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 4H), 0,92 – 0,78 (m, 6H).

3-82. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất IL-P1 và IL-P2)

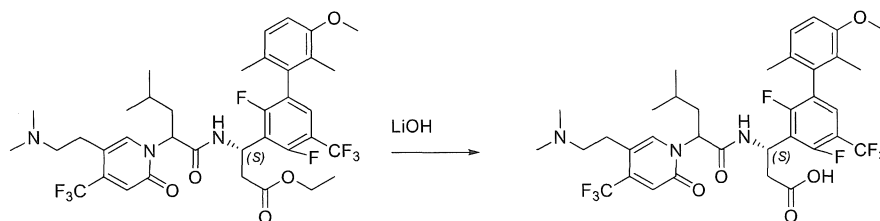
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanoic (122 mg, 0,35 mmol), (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (150 mg, 0,35 mmol), NMI (86 mg, 1,05 mmol) và TCFH (147 mg, 0,53 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-

(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (180 mg). Hiệu suất 68 % (ESI 762,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



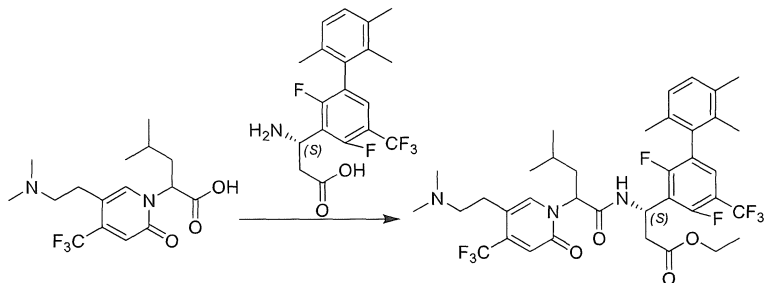
(3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (180 mg, 0,24 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (40 mg, 0,96 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IL-P1 (47 mg) và IL-P2 (57 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IL-P1 ESI 734,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 5,78 – 5,63 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,83 – 2,69 (m, 7H), 2,09 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 6H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

IL-P2 ESI 734,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 2H), 5,86 – 5,77 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 – 3,06 (m, 2H), 3,01 – 2,71 (m, 9H), 2,78 – 2,50 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 7H), 1,80 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,22 (m, 1H), 0,97 – 0,77 (m, 6H).

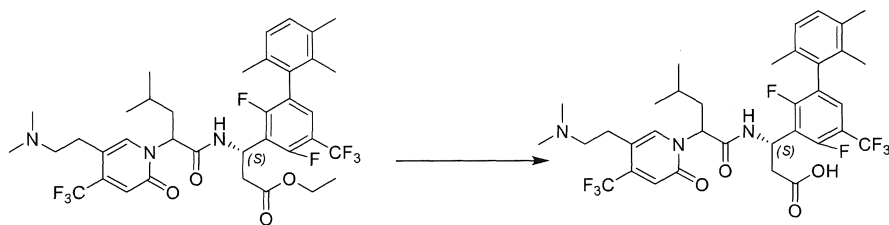
3-83. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất IM-P1 và IM-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (100 mg, 0,29 mmol), (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (378 mg, 1,35 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (130 mg). Hiệu suất 60% (ESI 746,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (130 mg, 0,17 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1,00 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân

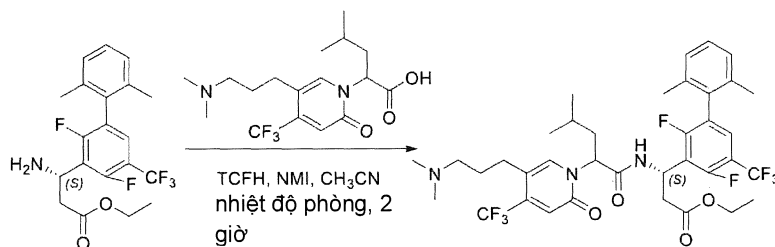
không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IM-P1 (35,0 mg) và IM-P2 (30,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IM-P1 ESI 718,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,75 (d, *J* = 14,0 Hz, 7H), 2,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 5H), 1,82 (d, *J* = 15,0 Hz, 3H), 1,43 – 1,23 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 6H).

IM-P2 ESI 718,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,89 – 5,76 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 7H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,84 (m, 7H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,23 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

3-84. Điều chế axit (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (IN-P1 và IN-P2)

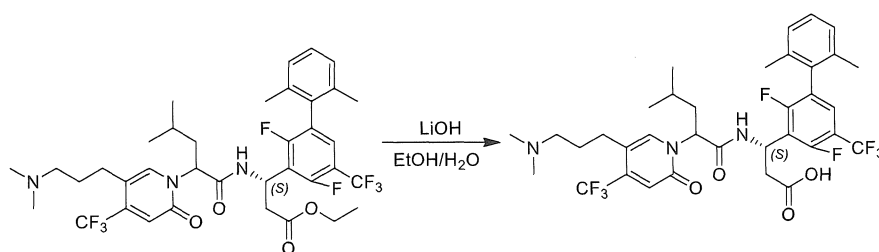
Bước 1: etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (136 mg, 0,34 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (120 mg, 0,30 mmol), TCFH (168 mg, 0,60 mmol) và NMI (123 mg, 1,5 mmol) trong CH₃CN (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo

trên cột C18/40g (A: nước NH_4HCO_3 10mM, B: CH_3OH , 0~85%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (120 mg). Hiệu suất 43,3 % (ESI 746,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2: axit (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic



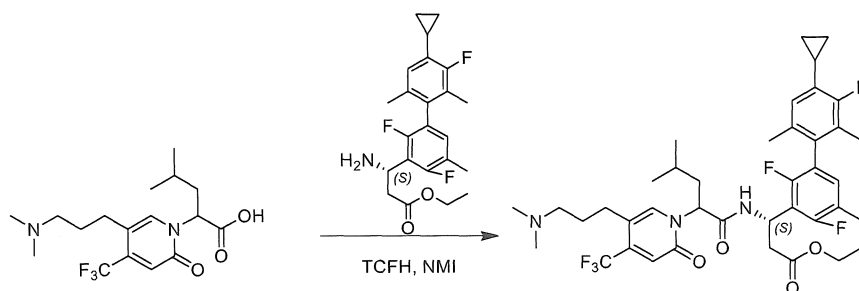
Etyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetyl-amino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat (120 mg, 0,16 mmol) được xử lý với LiOH- H_2O (17 mg, 0,40 mmol) trong EtOH (4 mL) và H_2O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH_3CN 30-65%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IN-P1 (33 mg) và IN-P2 (36 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IN-P1 ESI 718,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,38 (m, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (m, $J = 7,7, 6,3$ Hz, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (m, $J = 16,2, 8,0$ Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,95 (m, $J = 15,7, 9,3$ Hz, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,77 – 2,59 (m, 3H), 2,08 – 1,89 (m, 10H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

IN-P2 ESI 718,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (m, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 – 7,09 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,82 (m, $J = 10,0, 4,8$ Hz, 1H), 5,62 (m, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,91 – 2,80 (m, 3H), 2,80 (s, 4H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,20 – 1,81 (m, 9H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, $J = 13,3, 6,6$ Hz, 1H), 0,86 (m, $J = 9,8, 6,7$ Hz, 6H).

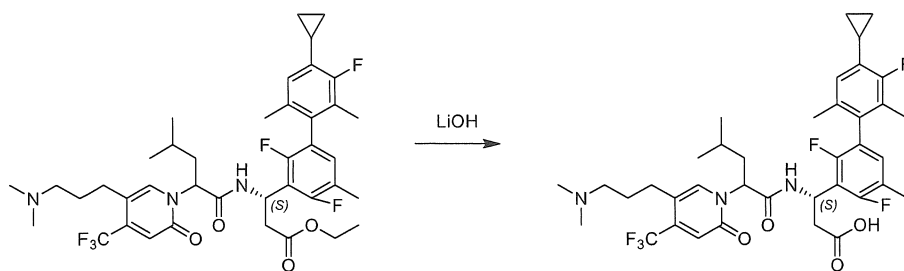
3-85. Điều chế axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (197 mg, 0,48 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (160 mg, 0,44 mmol), *TCFH* (185 mg, 0,66 mmol), và 1-metylimidazol (144 mg, 1,76 mmol) trong axetonitril (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (230 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất 70,0% (ESI 750,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



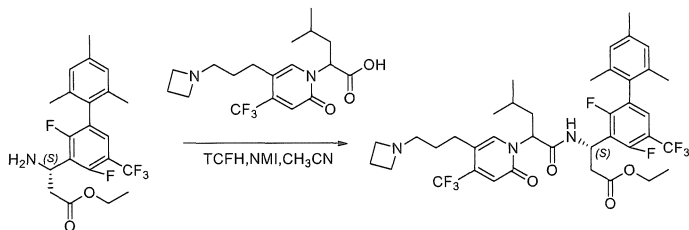
Etyl (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-2,3',4-triflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (230 mg, 0,31 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (51,6 mg, 1,23 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 6~7 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IO-P1 (79,7 mg) và IO-P2 (60,6 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IO-P1 ESI 722,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,65 – 6,63 (m, 1H), 5,77 – 5,71 (m, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 – 1,82 (m, 11H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 8H), 0,77 – 0,70 (m, 2H).

IO-P2 ESI 722,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,85 – 5,85 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,14 – 3,11 (m, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 7H), 2,68 – 2,52 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 – 1,89 (m, 10H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,03 – 0,92 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 6H), 0,76 – 0,70 (m, 2H).

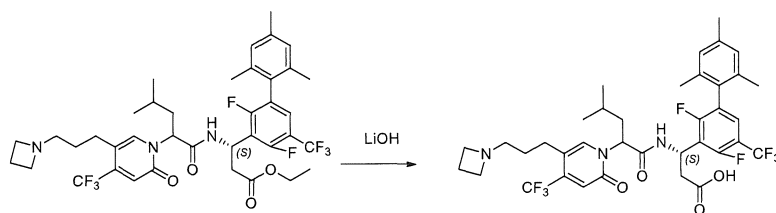
3-86. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IP-P1 và IP-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (112,0 mg, 0,27 mmol), axit 2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (100,0 mg, 0,27 mmol), TCFH (151,2 mg, 0,54 mmol) và NMI (88,6 mg, 1,08 mmol) trong CH₃CN (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 4: 1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (130,0 mg). Hiệu suất 63% (ESI 772,6 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



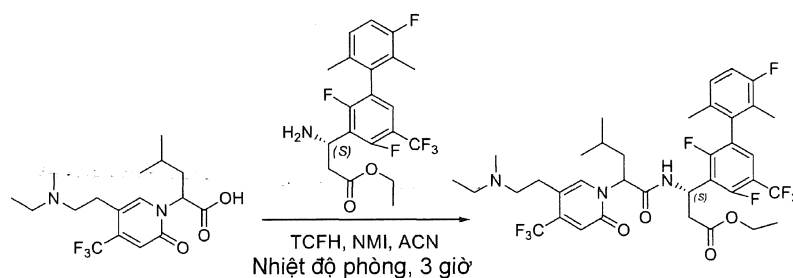
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (130 mg, 0,17 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (28,6 mg, 0,68 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IP-P1 (38,0 mg) và IP-P2 (42,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IP-P1 ESI 744,7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,74 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (d, J = 43,4 Hz, 5H), 1,34 (s, 1H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

IP-P2 ESI 744,7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 55,2 Hz, 3H), 5,87 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,19 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,50 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,71 (m, 9H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,39 – 1,20 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 6H).

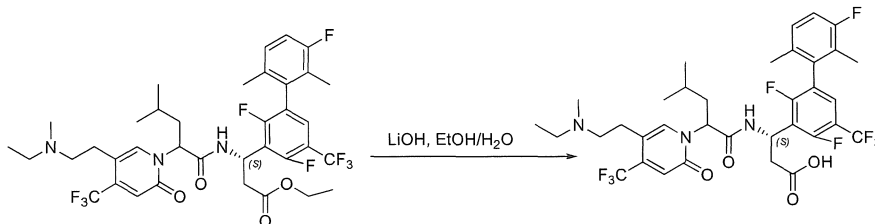
3-87. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất IQ-P1 và IQ-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (118 mg, 0,28 mmol), axit 2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (100 mg, 0,28 mmol), TCFH (157 mg, 0,56 mmol) và NMI (69 mg, 0,84 mmol) trong MeCN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (120 mg). Hiệu suất 55% (ESI 764,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



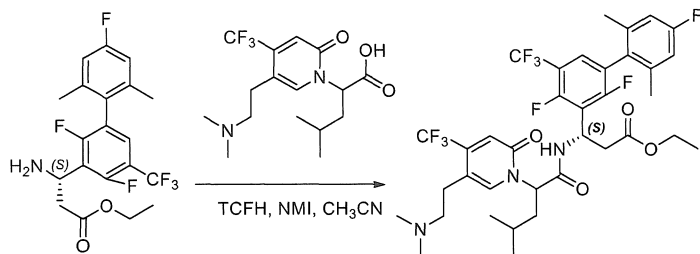
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (100 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (27 mg, 0,65 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IQ-P1 (30,3 mg) và IQ-P2 (23,1 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IQ-P1 ESI 736,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Hz 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,8 Hz 1H), 6,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,72-5,68 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 4H), 2,97-2,92 (m, 3H), 2,79-2,74 (m, 4H), 2,02-1,87 (m, 8H), 1,38-1,35 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93-0,90 (m, 6H).

IQ-P2 ESI 736,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 5,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,28 – 3,08 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 4H), 0,87 -0,85(m, 6H).

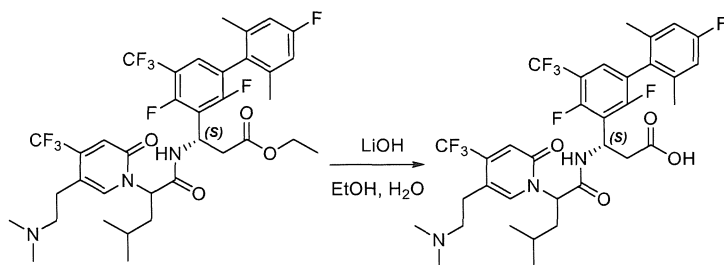
3-88. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetyl(amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IR-P1 và IR-P2)

Bước 1: ethyl (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100 mg, 0,24 mmol), 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic axit (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (150 mg, 0,52 mmol) và NMI (106 mg, 1,3 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra ethyl (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (110 mg). Hiệu suất 61,1 % (ESI 750,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Ethyl (3S)-3-(2,4-diflo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (110 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (13 mg, 0,3 mmol) trong EtOH (2 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân

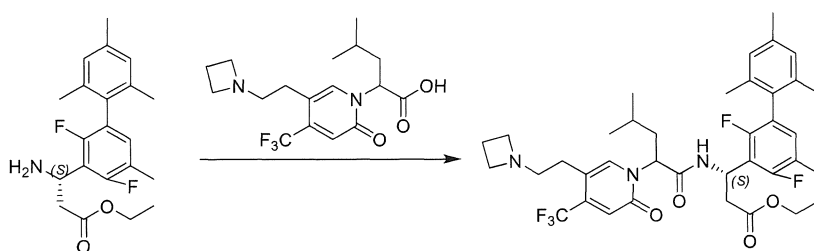
không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 35-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IR-P1 (32 mg) và IR-P2 (39 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IR-P1 ESI 722,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,79 – 5,62 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02 – 2,88 (m, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 7H), 2,11 – 1,84 (m, 8H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,02 – 0,88 (m, 6H).

IR-P2 ESI 722,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,9 Hz, 3H), 5,80 (dd, *J* = 9,9, 5,6 Hz, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,67 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 0,95 – 0,79 (m, 6H).

3-89. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất IS-P1 và IS-P2)

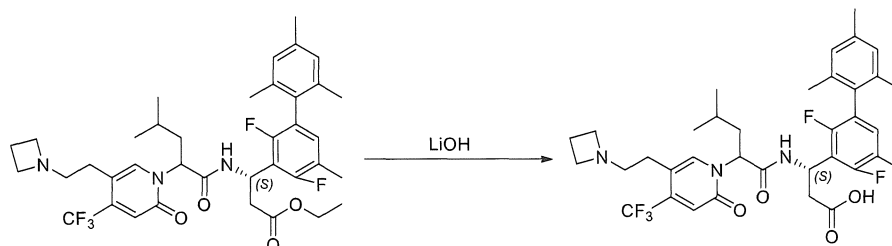
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (240 mg, 0,66 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (240 mg, 0,66 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (378 mg, 1,35 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-

tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (290 mg). Hiệu suất 62% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic



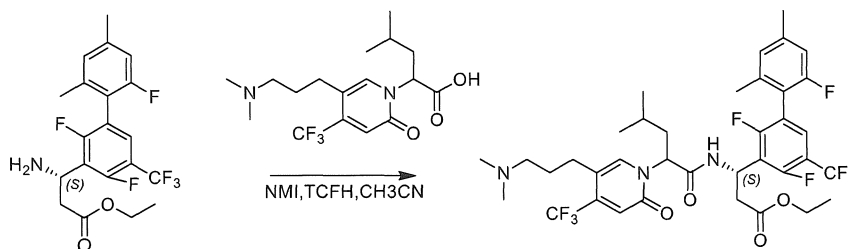
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (290 mg, 0,41 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (86 mg, 2,05 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IS-P1 (66,0 mg) và IS-P2 (93,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IS-P1 ESI 675,9($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 2,94 – 2,78 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 15,9 Hz, 6H), 2,06 – 1,93 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

IS-P2 ESI 676,0 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (s, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 4H), 5,97 – 5,87 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,54 – 2,39 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 2,00 – 1,87 (m, 7H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,46 – 1,26 (m, 1H), 0,94 – 0,80 (m, 6H).

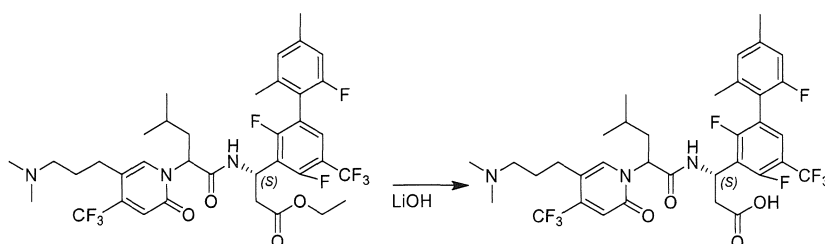
3-90. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IT-P1 và IT-P2)

Bước 1: ethyl ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (3*S*)-3-amino-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120,0 mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (105,0 mg, 0,29 mmol), TCFH (123,2 mg, 0,44 mmol) và NMI (118,9 mg, 1,45 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân sớt lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (160,0 mg). Hiệu suất 73% (ESI 764,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160,0 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (26,5 mg, 0,63 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân

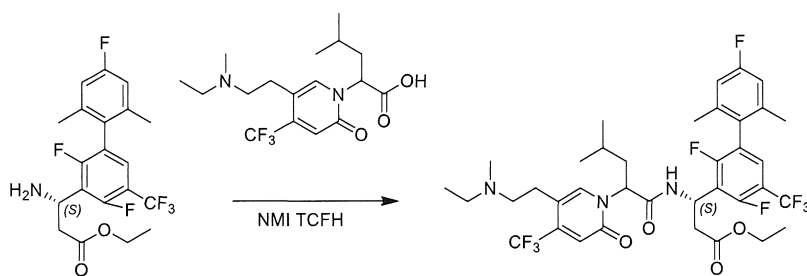
sốt lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IT-P1 (30,0 mg) và IT-P2 (49,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IT-P1 ESI 736,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 2H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,83 – 2,55 (m, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,82 (m, 7H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

IT-P2 ESI 736,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 5,84 – 5,75 (m, 1H), 5,70 – 5,60 (m, 1H), 3,15 – 2,96 (m, 2H), 2,93 – 2,72 (m, 7H), 2,70 – 2,59 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,15 – 1,84 (m, 6H), 1,75 – 1,55 (m, 1H), 1,37 – 1,15 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 6H).

3-91. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IU-P1 và IU-P2)

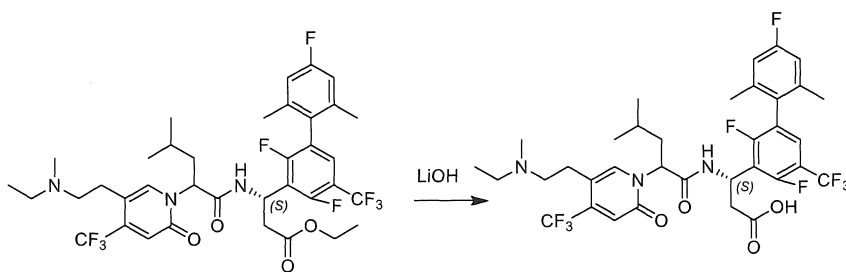
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (162,4 mg, 0,58 mmol) và NMI (119,0 mg, 1,45 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 20~90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-

(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (160,0 mg). Hiệu suất 73% (ESI 764,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



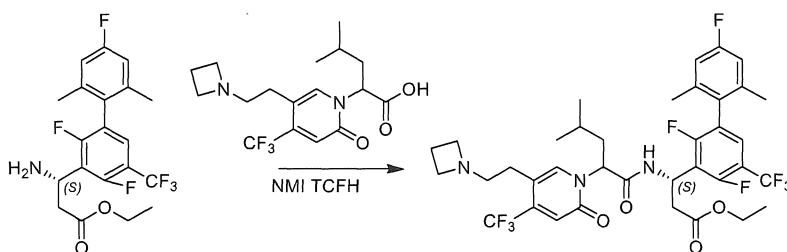
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etyl(metyl)amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160,0 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (26,5 mg, 0,63 mmol) trong EtOH (3 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-90%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IU-P1 (34,0 mg) và IU-P2 (32,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IU-P1 ESI 736,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 3H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 3,22 – 3,04 (m, 4H), 3,02 – 2,88 (m, 3H), 2,83 – 2,70 (m, 4H), 2,07 – 1,86 (m, 8H), 1,43 – 1,23 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

IU-P2 ESI 736,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,92 – 2,63 (m, 5H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 4H), 0,94 – 0,81 (m, 6H)

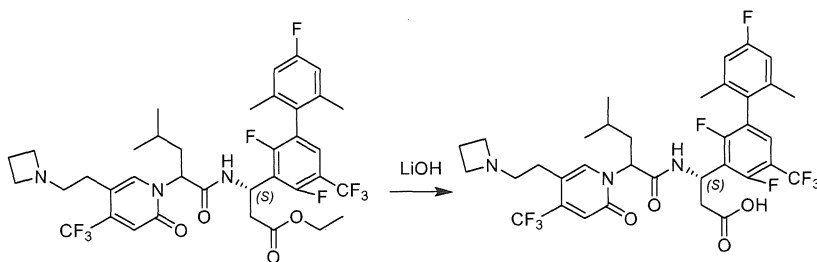
3-92. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IV-P1 và IV-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (120,0 mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (103,0 mg, 0,29 mmol), TCFH (162,4 mg, 0,58 mmol) và NMI (118,9 mg, 1,45 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 20~80%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (180,0 mg). Hiệu suất 82,6% (ESI 762,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



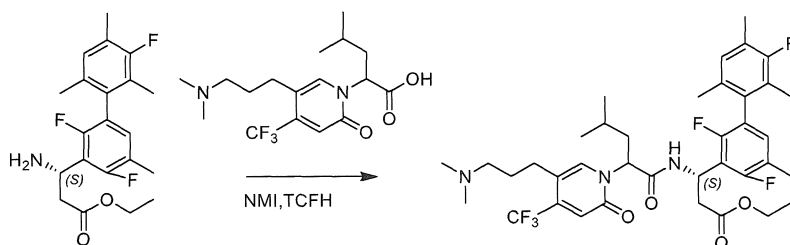
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (180,0 mg, 0,24 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (30,2 mg, 0,72 mmol) trong EtOH (3 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-90%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IV-P1 (34,0 mg) và IV-P2 (27,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IV-P1 ESI 734,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 3H), 5,78 – 5,60 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,97 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,53 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 8H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

IV-P2 ESI 734,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,95 – 5,85 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 2,96 – 2,73 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

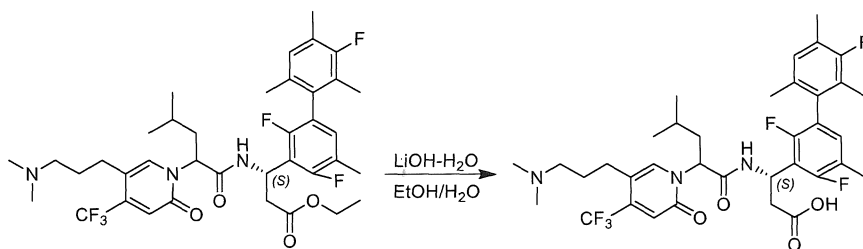
3-93. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4'-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IW-P1 và IW-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4'-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (170 mg, 0,45 mmol), 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (151 mg, 0,54 mmol), *TCFH* (213,2 mg, 0,76 mmol) và NMI (177 mg, 2,16 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 20~95%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (210,0 mg). Hiệu suất 65% (ESI 724,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (210,0 mg, 0,29 mmol) được xử lý với LiOH·H₂O (36,5 mg, 0,87 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 20-85%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IW-P1 (68 mg) và IW-P2 (52 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

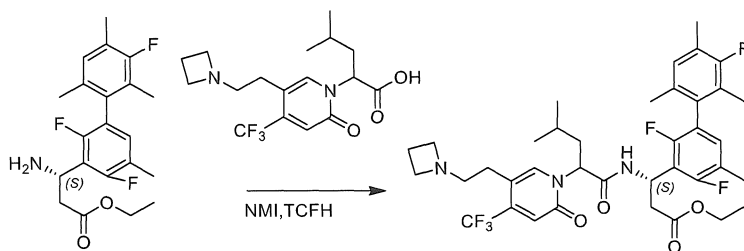
IW-P1 ESI 696,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 3H), 5,83 – 5,69 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 6H), 2,73 – 2,58 (m, 3H), 2,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 6H), 2,15 – 1,78 (m, 10H), 1,43 – 1,30 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 6H).

IW-P2 ESI 696,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,02 – 6,79 (m, 3H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,91 – 2,71 (m,

7H), 2,70 – 2,47 (m, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 6H), 2,07 – 1,83 (m, 9H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,37 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 6H).

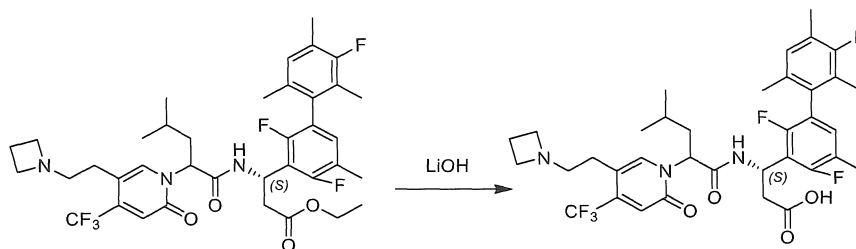
3-94. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất IX-P1 và IX-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (170 mg, 0,45 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (162 mg, 0,45mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (241 mg, 0,86 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 50-80%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg). Hiệu suất 62% (ESI 722,1 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



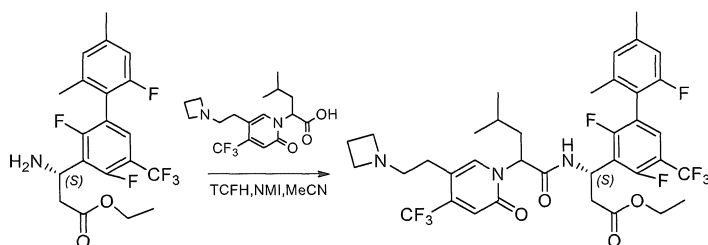
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,28 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (35 mg, 0,84mmol) trong MeOH (3,0 mL) và H₂O (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 50-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IX-P1 (42,0 mg) và IX-P2 (53,0 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IX-P1 ESI 694,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,01 – 6,77 (m, 3H), 5,84 – 5,58 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 3,4 Hz, 6H), 2,04 – 1,80 (m, 8H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

IX-P2 ESI 694,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 3H), 5,97 – 5,85 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 2,96 – 2,73 (m, 3H), 2,57 – 2,37 (m, 3H), 2,31 – 2,17 (m, 6H), 1,99 – 1,84 (m, 7H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

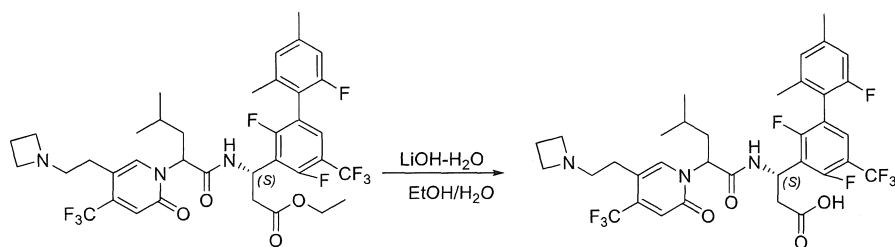
3-95. Điều chế axit ((3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(trifluorometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất IY-P1 và IY-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(trifluorometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (115 mg, 0,32 mmol), (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), NMI (71 mg, 0,87 mmol) và TCFH (98 mg, 0,35 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (140 mg). Hiệu suất 64 % (ESI 762,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit ((3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (140 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,76 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IY-P1 (36 mg) và IY-P2 (51 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

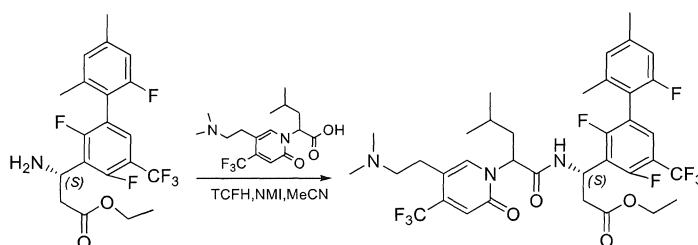
IY-P1 ESI 734,2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,79 – 5,67 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 4H), 3,35 –

3,12 (m, 2H), 3,00 – 2,66 (m, 4H), 2,52 – 2,27 (m, 5H), 2,16 – 1,88 (m, 5H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 6H).

IY-P2 ESI 734,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 2H), 5,97 – 5,82 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 2,97 – 2,76 (m, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 6H).

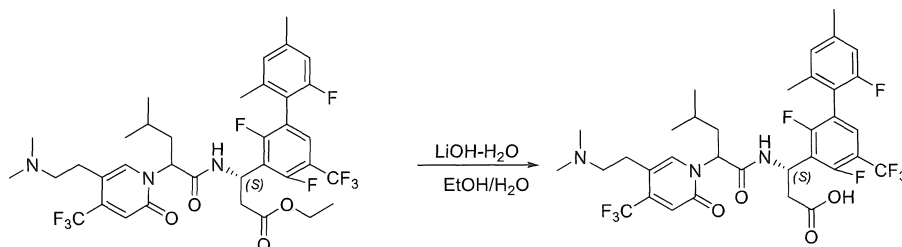
3-96. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất IZ-P1 và IZ-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (110 mg, 0,32 mmol), (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), NMI (71 mg, 0,87 mmol) và TCFH (98 mg, 0,35 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (140 mg). Hiệu suất 65 % (ESI 750,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



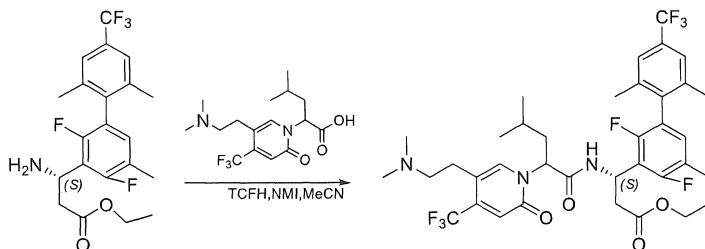
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,2',4-triflo-4',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (140 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (32 mg, 0,76 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình IZ-P1 (38 mg) và IZ-P2 (52 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

IZ-P1 ESI 722,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,36 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,79 – 5,64 (m, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,81 – 2,69 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 5H), 1,48 – 1,31 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 6H).

IZ-P2 ESI 722,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,87 – 5,77 (m, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 1H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,97 – 1,63 (m, 2H), 1,43 – 1,20 (m, 1H), 0,98 – 0,82 (m, 6H).

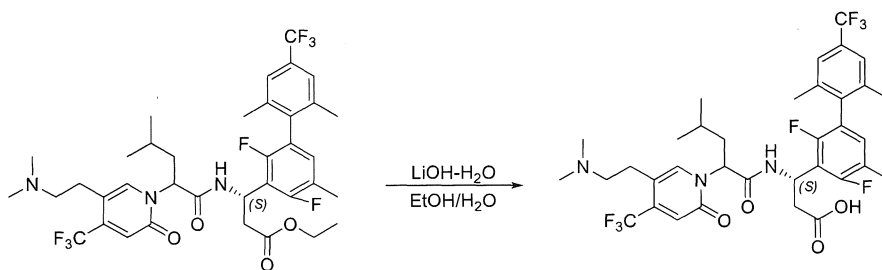
3-97. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido) propanoic (các hợp chất JA-P1 và JA-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (170 mg, 0,41 mmol), 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (140 mg, 0,41 mmol), NMI (100 mg, 1,23 mmol) và TCFH (140 mg, 0,49 mmol) trong CH₃CN (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (200 mg). Hiệu suất 66 % (ESI 746,1 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (200 mg, 0,27 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (45 mg, 1,08 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp

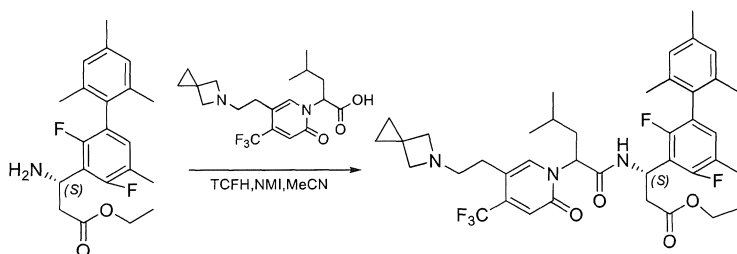
phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JA-P1 (56 mg) và JA-P2 (65 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JA-P1 ESI 718,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,75 – 5,65 (m, 2H), 3,17 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,65 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 – 1,91 (m, 5H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

JA-P2 ESI 718,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,88 – 5,84 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,09 (m, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 7H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (d, *J* = 3,4 Hz, 6H), 1,95 – 1,68 (m, 2H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

3-98. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JB-P1 và JB-P2)

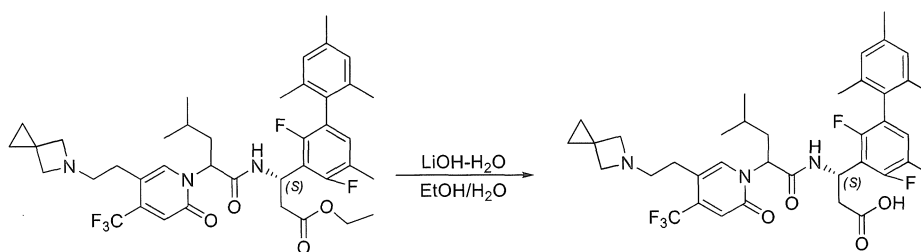
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoat (160 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (150 mg, 0,39 mmol), NMI (100 mg, 1,17 mmol) và TCFH (130 mg, 0,47 mmol) trong CH₃CN (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh

chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbi-phenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (210 mg). Hiệu suất 75 % (ESI 730,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbi-phenyl-3-yl)propanoic



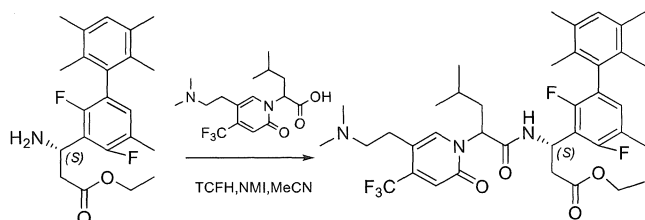
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbi-phenyl-3-yl)propanoat (210 mg, 0,29 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (37 mg, 0,87 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JB-P1 (50 mg) và JB-P2 (55 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JB-P1 ESI 702,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 4H), 5,80 – 5,61 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,12 – 2,81 (m, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,58 – 1,26 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 6H), 0,72 (s, 4H).

JB-P2 ESI 702,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,07 – 6,86 (m, 4H), 5,96 – 5,89 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,34 – 4,02 (m, 4H), 3,66 – 3,37 (m, 2H), 3,11 – 2,71 (m, 3H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 6H), 2,10 – 1,87 (m, 7H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 1,00 – 0,64 (m, 10H).

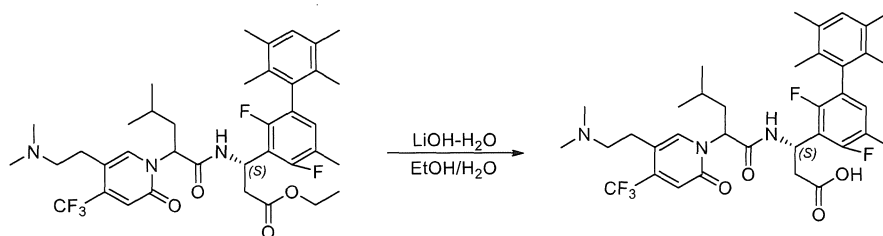
3-99. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',5,5',6'-pentametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất JC-P1 và JC-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',3',5,5',6'-pentametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',3',5,5',6'-pentametylbiphenyl-3-yl)propanoat (160 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,43 mmol), NMI (110 mg, 1,29 mmol) và TCFH (150 mg, 0,52 mmol) trong CH₃CN (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',3',5,5',6'-pentametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (200 mg). Hiệu suất 69 % (ESI 706,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',3',5,5',6'-pentametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2,4-diflo-2',3',5,5',6'-pentametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-

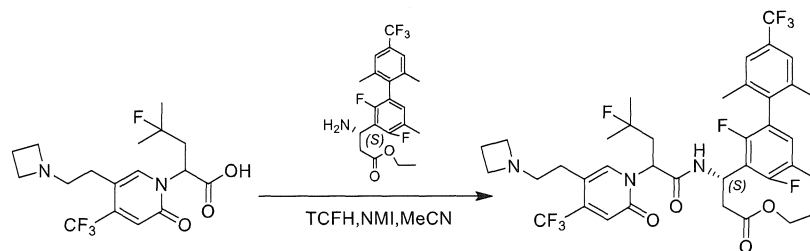
methylpentanamido)propanoat (200 mg, 0,28 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (47 mg, 1,12 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JC-P1 (56 mg) và JC-P2 (64 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JC-P1 ESI 678,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 5,84 – 5,63 (m, 2H), 3,18 – 2,89 (m, 5H), 2,79 – 2,65 (m, 7H), 2,32 – 2,17 (m, 9H), 1,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,47 – 1,34 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H).

JC-P2 ESI 678,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 5,91 – 5,84 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,73 (m, 7H), 2,70 – 2,52 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,99 – 1,82 (m, 7H), 1,83 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,25 (m, 1H), 0,94– 0,84 (m, 6H).

3-100. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JD-P1 và JD-P2)

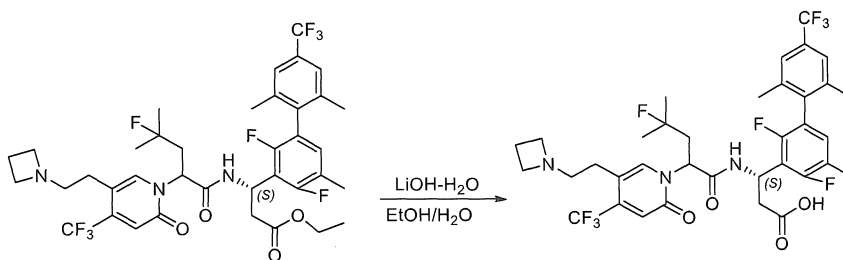
Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-methylpentanoic (100 mg, 0,26 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), NMI (64 mg, 0,78 mmol) và TCFH (90 mg, 0,32 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH_4HCO_3 10mM, B: CH_3CN , 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (80 mg). Hiệu suất 39 % (ESI 776,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



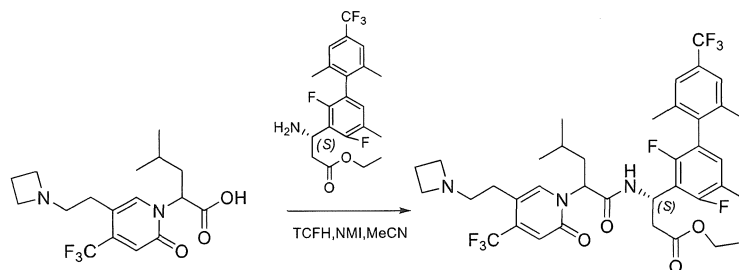
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (80 mg, 0,10 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 0,40 mmol) trong EtOH (3mL) và H_2O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH_3CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JD-P1 (17 mg) và JD-P2 (15 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JD-P1 ESI 748,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,93 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,08 – 5,62 (m, 2H), 4,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,30 – 3,18 (m, 3H), 2,98 – 2,75 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,58 – 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45 – 1,28 (m, 6H).

JD-P2 ESI 748,3 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,99 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,95 – 5,88 (m, 1H), 5,78 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,00 – 2,69 (m, 3H), 2,64 – 2,38 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,36 – 1,24 (m, 6H).

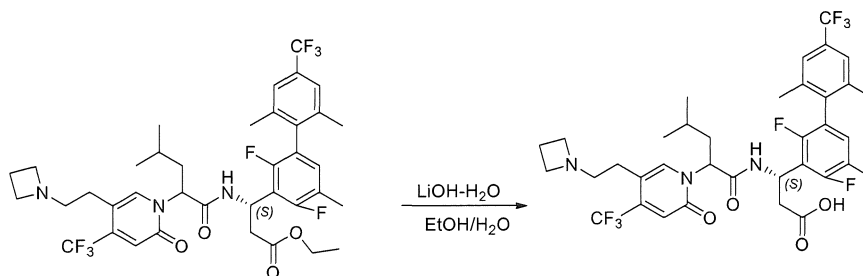
3-101. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JE-P1 và JE-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (160 mg, 0,44 mmol), (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (180 mg, 0,44 mmol), NMI (110 mg, 1,32 mmol) và TCFH (150 mg, 0,53 mmol) trong CH₃CN (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (180 mg). Hiệu suất 54 % (ESI758,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



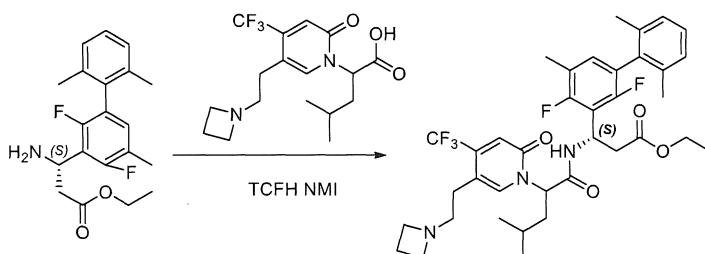
(3*S*)-ethyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (180 mg, 0,24 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (30 mg, 0,72 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JE-P1 (48 mg) và JE-P2 (55 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JE-P1 ESI 730,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,35 – 3,20 (m, 2H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 5H), 1,50 – 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

JE-P2 ESI 730,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,96 – 5,88 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 3H), 2,60 – 2,38 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,51 – 1,22 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

3-102. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JF-P1 và JF-P2)

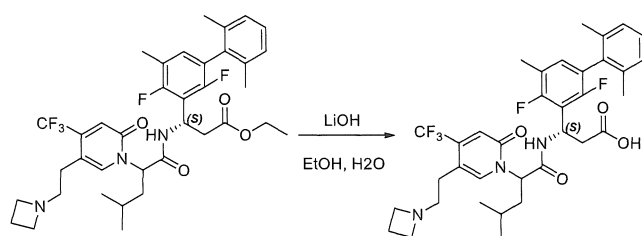
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (240 mg, 0,6 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (253 mg, 0,66 mmol), TCFH (336 mg,

1,2 mmol) và NMI (246 mg, 3,0 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 60 °C trong 30 phút. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (280 mg). Hiệu suất 67,7 % (ESI 690,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



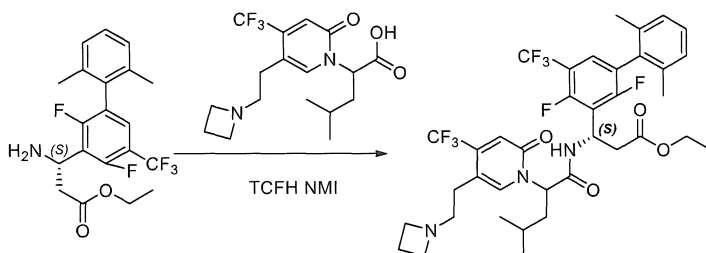
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (280 mg, 0,41 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (50 mg, 1,2 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 35-58%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JF-P1 (74 mg) và JF-P2 (81 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JF-P1 ESI 662,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 3H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 8H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

JF-P2 ESI 662,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 5,97 – 5,88 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,93 – 2,74 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

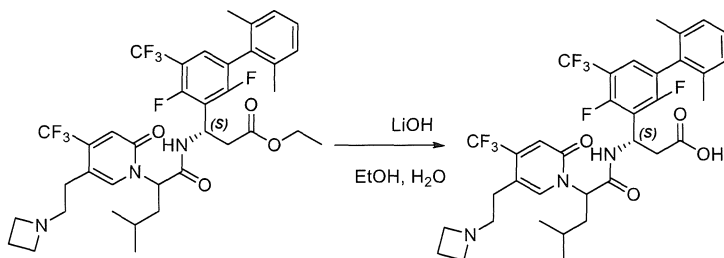
3-103. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JG-P1 và JG-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (240 mg, 0,6 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (230 mg, 0,58 mmol), TCFH (325 mg, 1,16 mmol) và NMI (238 mg, 2,9 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (250 mg). Hiệu suất 58,0 % (ESI 744,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-

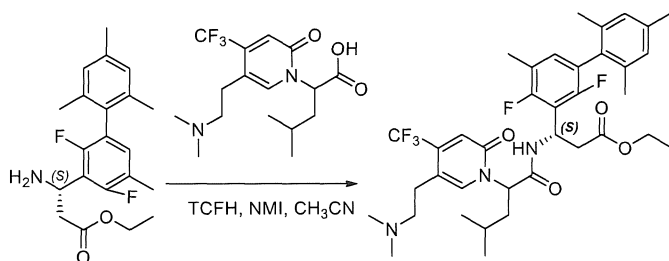
yl)propanoat (250 mg, 0,34 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (58 mg, 1,37 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân sôt lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 40-61%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JG-P1 (72 mg) và JG-P2 (78 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JG-P1 ESI 716,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,77 – 5,66 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,92 (M, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 3H), 1,38 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

JG-P2 ESI 716,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (M, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,95 – 2,77 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,84 (m, 6H).

3-104. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất JH-P1 và JH-P2)

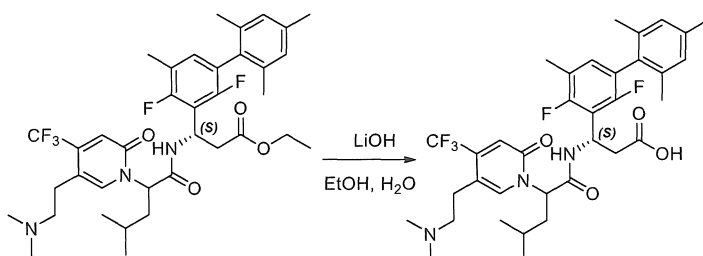
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (220 mg, 0,61 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (250 mg, 0,65 mmol), TCFH (364 mg,

1,3 mmol) và NMI (266 mg, 3,25 mmol) trong CH₃CN (4,5 mL) được khuấy ở 60°C trong 30 phút. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~80%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg). Hiệu suất 71,1 % (ESI 692,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (300 mg, 0,43 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (56 mg, 1,34 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 35-62%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JH-P1 (113 mg) và JH-P2 (87 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

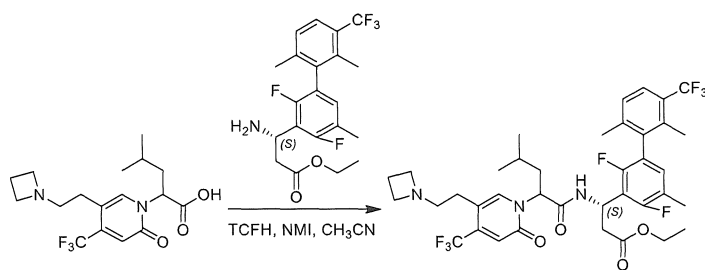
JH-P1 ESI 664,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,81 – 5,63 (m, 2H), 3,10 (d, *J* = 21,9 Hz, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 7H), 2,25 (d, *J* = 19,9 Hz, 6H), 2,01 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

JH-P2 ESI 664,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 4H), 5,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 7H), 2,55 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 10,3 Hz, 6H), 1,96 (d, *J* =

3,6 Hz, 6H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,93 – 0,81 (m, 6H).

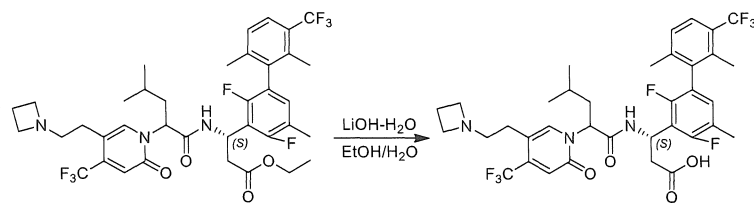
3-105. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JI-P1 và JI-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (174,5 mg, 0,42 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (150,0 mg, 0,42 mmol), TCFH (140,3 mg, 0,50 mmol) và NMI (137,9 mg, 1,68 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (160,0 mg). Hiệu suất 51% (ESI 758,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



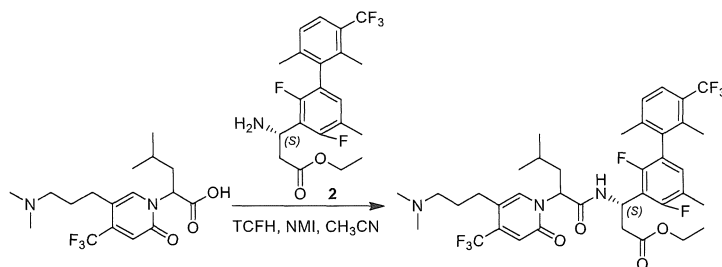
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (160,0 mg, 0,21 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (26,4 mg, 0,63 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến PH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JI-P1 (39,5 mg) và JI-P2 (53,3 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JI-P1 ESI 730,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 – 5,61 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,71 – 2,64 (m, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14 – 1,92 (m, 8H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

JI-P2 ESI 730,1 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,94 – 5,88 (m, 1H), 5,64 – 5,58 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 3H), 2,58 – 2,37 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,41 – 1,31 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 6H).

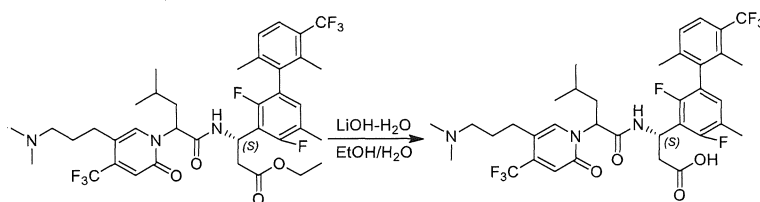
3-106. Điều chế axit (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất JJ-P1 và JJ-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2,4-diflo-2',5,6'-trimetyl-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (114,6 mg, 0,28 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (100,0 mg, 0,28 mmol), TCFH (95,4 mg, 0,34 mmol) và NMI (92,0 mg, 1,12 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (100,0 mg). Hiệu suất 48% (ESI 760,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



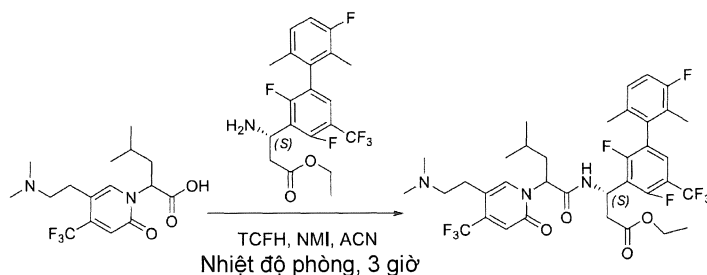
Ethyl (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (100,0 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (16,4 mg, 0,39 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JJ-P1 (6,0 mg) và JJ-P2 (36,5 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JJ-P1 ESI 732,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,81 – 5,67 (m, 2H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,72 – 2,58 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 – 1,81 (m, 10H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

JJ-P2 ESI 732,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,11 – 2,91 (m, 2H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,70 – 2,51 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 6H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,38 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 6H).

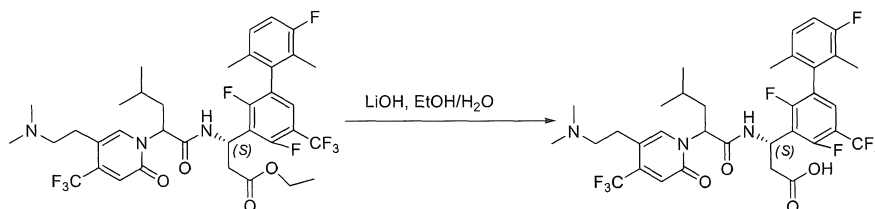
3-107. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JK-P1 và JK-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (3*S*)-etyl 3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,29 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (157 mg, 0,56 mmol) và NMI (69 mg, 0,84 mmol) trong MeCN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 97: 3) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (120 mg). Hiệu suất 55% (ESI 750,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



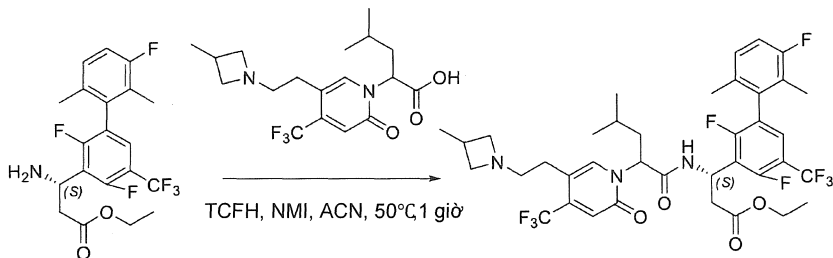
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (100 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (27 mg, 0,65 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1*N*. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JK-P1 (30,3 mg) và JK-P2 (23,1 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JK-P1 ESI 722,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,58-5,55 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,04 – 2,87 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,96 – 1,73 (m, 8H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 0,85-0,83 (m, 6H).

JK-P2 ESI 722,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 7H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,97 – 1,92 (m, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 1H), 0,88 -0,85(m, 6H).

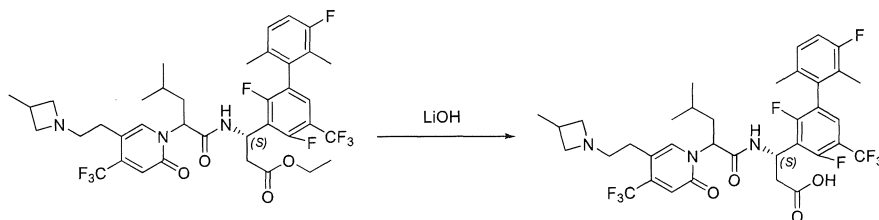
3-108. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JL-P1 và JL-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (3S)-etyl 3-amino-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (120 mg, 0,28 mmol), axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic (105 mg, 0,28 mmol), NMI (69 mg, 0,84 mmol) và TCFH (117 mg, 0,42 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (151 mg). Hiệu suất 68,0 % (ESI 776,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



(3S)-etyl 3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)-3-(2,3',4-triflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (151 mg, 0,19 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (24,5 mg, 0,58 mmol) trong EtOH (3 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 20-70%) để cho ra các sản phẩm

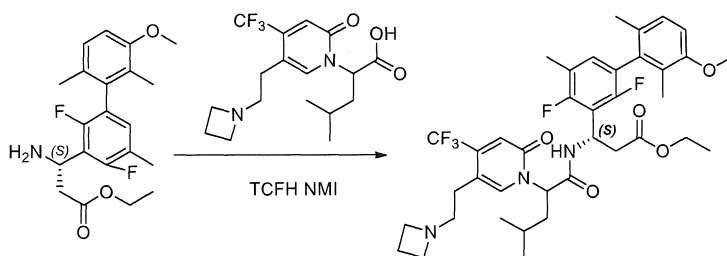
đồng phân phi đối hình JL-P1 (49 mg) và JL-P2 (51 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JL-P1 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 5H), 2,04 – 1,83 (m, 8H), 1,41 – 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 6H).

JL-P2 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,89 – 5,81 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 4H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 4H), 1,77 – 1,71 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,90 – 0,85 (m, 6H).

3-109. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JM-P1 và JM-P2)

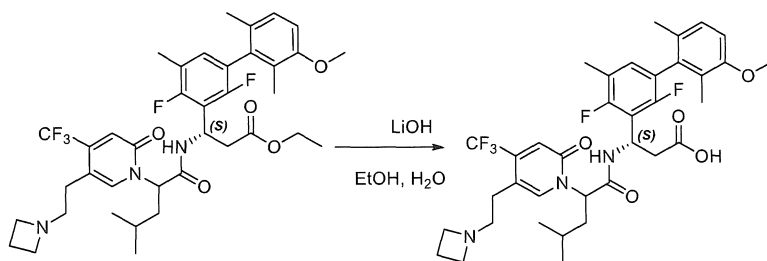
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (190 mg, 0,5 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (198 mg, 0,55 mmol), TCFH (302 mg, 1,08 mmol) và NMI (220 mg, 2,7 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A:

nước NH_4HCO_3 10mM, B: MeOH, 0~90%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (250 mg). Hiệu suất 69,4 % (ESI 720,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



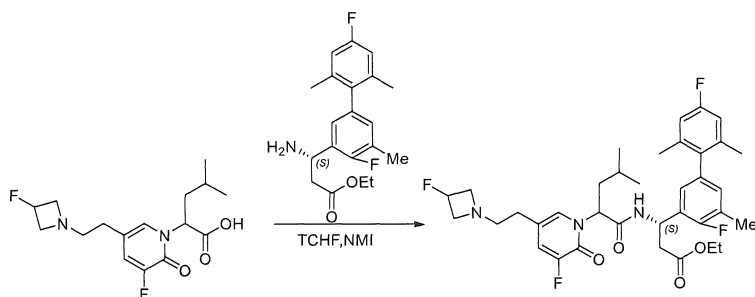
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4-diflo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (250 mg, 0,35 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 35-65%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JM-P1 (68 mg) và JM-P2 (86 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JM-P1 ESI 692,3 $(\text{M}+\text{H})^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 3H), 5,77 – 5,63 (m, 2H), 3,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,93 – 1,77 (m, 6H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

JM-P2 ESI 692,3 $(\text{M}+\text{H})^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 3H), 5,95 – 5,87 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,98 – 2,73 (m, 3H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 – 1,88 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (m, 1H), 0,88 (dd, *J* = 10,5, 6,6 Hz, 6H).

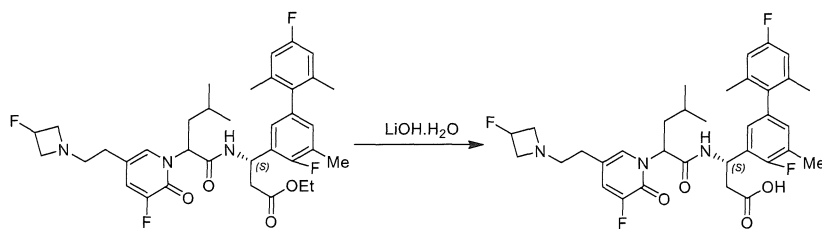
3-110. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (JN-P1 và JN-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (200,0 mg, 0,61 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (260,0 mg, 0,61 mmol), TCHF (205,0 mg, 0,73 mmol) và NMI (150,0 mg, 1,83 mmol) trong CH₃CN (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (210,0 mg). Hiệu suất 52,5% (ESI 658,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (210,0 mg, 0,32 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (150,0 mg, 3,2 mmol) trong THF (4 mL) và nước (2 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl

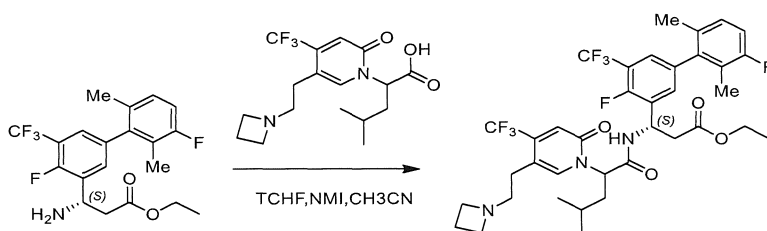
2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối xứng JN-P1 (81 mg) và JN-P2 (83 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JN-P1 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,77 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 3H), 5,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 6H).

JN-P2 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 2H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,64 – 2,35 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,82 (m, 7H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 0,83 – 0,78 (m, 6H).

3-111. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

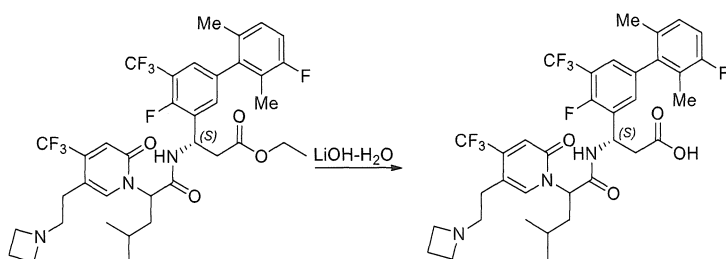
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (230mg, 0,57 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (205 mg, 0,57 mmol), NMI (0,6 mL) và TCFH (241 mg, 0,86 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,0 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng

HPLC điều chế A (CH_3CN 50-80%) để tạo raetyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (320 mg). Hiệu suất 76% (ESI 744,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



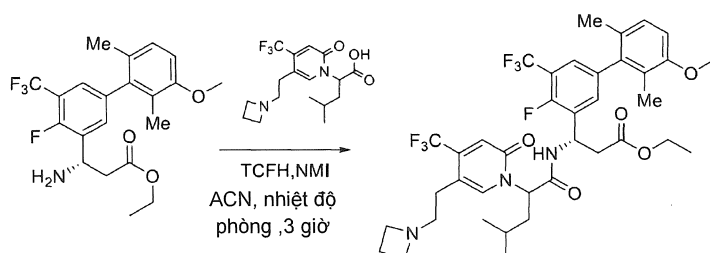
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (320 mg, 0,43 mmol) được xử lý với $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35 mg, 0,84mmol) trong MeOH (3,0 mL) và H_2O (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH_3CN 50-80%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JO – P1 (100 mg) và JO – P2 (102 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JO-P1 ESI 716,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 7,03 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,70 – 5,50 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,87 – 2,65 (m, 4H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,86 (m, 5H), 1,83 – 1,68 (m, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 6H).

JO-P2 ESI 716,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,00 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,88 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 8,1$ Hz, 4H), 3,49 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 2H), 2,70 – 2,40 (m, 4H), 2,05 – 1,85 (m, 7H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

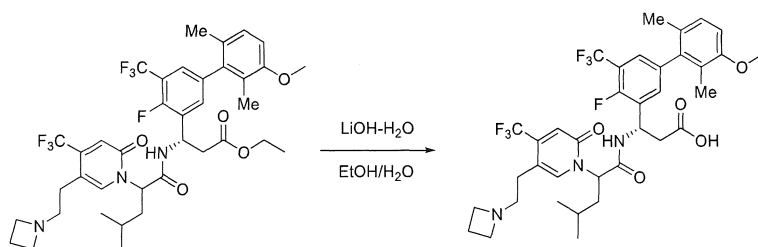
3-112. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JP-P1 và JP-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (200 mg, 0,48 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (173 mg, 0,48 mmol), NMI (120 mg, 1,44 mmol) và TCFH (160 mg, 0,58 mmol) trong CH₃CN (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (270 mg). Hiệu suất 72 % (ESI 756,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



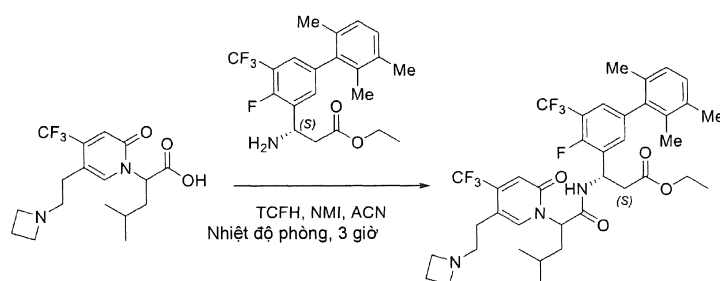
(3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (270 mg, 0,36 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (60 mg, 1,44mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JP-P1 (75 mg) và JP-P2 (85 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JP-P1 ESI 727,8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 2H), 5,64 – 5,59 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 2,85 – 2,69 (m, 4H), 2,47 – 2,39 (m, 2H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,68 (m, 6H), 1,43 – 1,37 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

JP-P2 ESI 727,8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89 – 6,87 (m, 2H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,94 – 2,42 (m, 6H), 2,00 – 1,84 (m, 7H), 1,68 – 1,61 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,87 – 0,85 (m, 6H).

3-113. Điều chế axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JQ-P1 và JQ-P2)

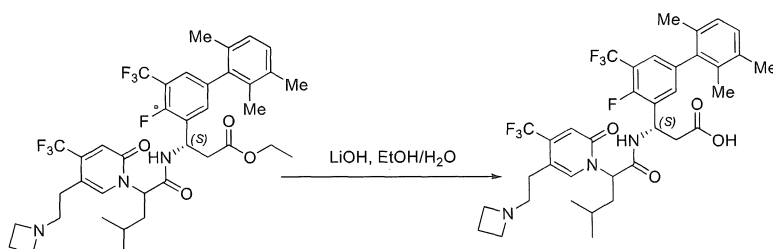
Bước 1: (S)-etyl 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (170 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (155 mg, 0,43 mmol), TCFH (241 mg,

0,86 mmol) và NMI (106 mg, 1,3 mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM : MeOH 10 : 1) để tạo ra (S)-etyl 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (200 mg). Hiệu suất 63% (ESI 740,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



(S)-etyl 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (200 mg, 0,27 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (53 mg, 1,27 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JQ-P1 (62 mg) và JQ-P2 (87 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

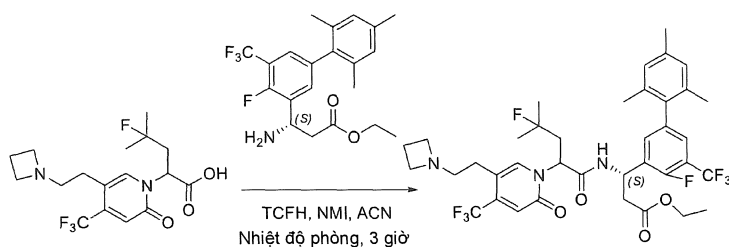
JQ-P1 ESI 712,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 6,75 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,62-5,60 (m, 2H), 4,05 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,83 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

JQ-P2 ESI 712,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,91 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,58 –

2,38 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 7H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 0,87 (s, 6H).

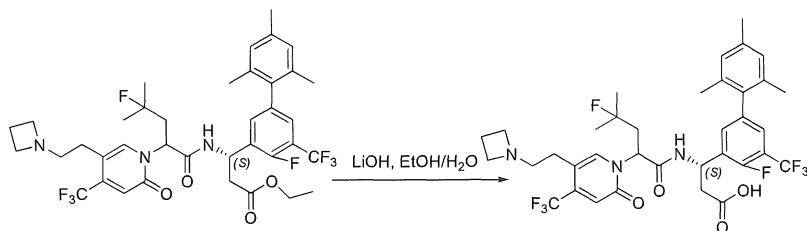
3-114. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JR-P1 và JR-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (170 mg, 0,43 mmol), axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanoic (163 mg, 0,43 mmol), TCFH (241 mg, 0,86 mmol) và NMI (106 mg, 1,3 mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 97: 3) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (100 mg). Hiệu suất 31% (ESI 758,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic



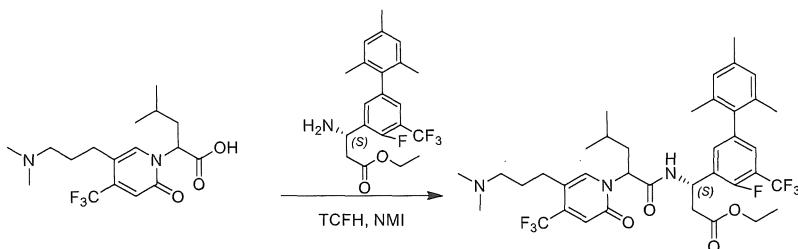
(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (100 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (27 mg, 0,65 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JR-P1 (36 mg) và JR-P2 (22 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JR-P1 ESI 730,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,59 – 5,50 (m, 1H), 4,09 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,33 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,90 – 2,40 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 3H), 1,84 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 1,46 – 1,25 (m, 6H).

JR-P2 ESI 730,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 2,92 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,68 – 2,42 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,16- 2,13 (m, 1H), 1,95 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 1,34-1,31 (m, 6H).

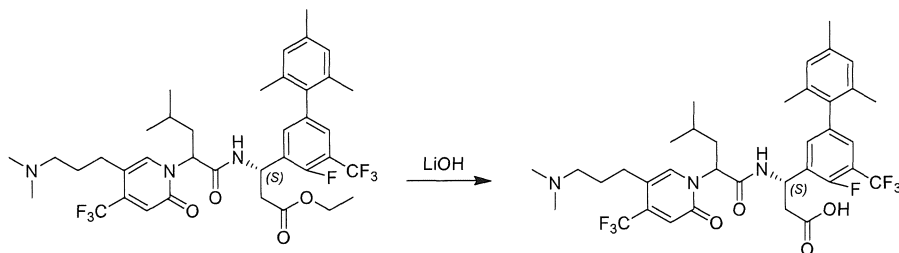
3-115. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamin)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JS-P1 và JS-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamin)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (290 mg, 0,73 mmol), axit 2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (240 mg, 0,662 mmol), *N,N,N,N'*-tetrametylcloformamidini hexaflophosphat (278 mg, 0,993 mmol) và 1-metylimidazol (217 mg, 2,65 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (370 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất 75% (ESI 742,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



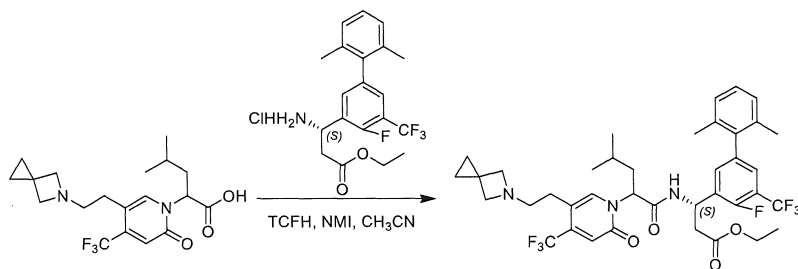
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (370 mg, 0,50 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (84 mg, 2,0 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JS-P1 (123 mg) và JS-P2 (91 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JS-P1 ESI 713,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,59 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,09 – 3,04 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,74–2,63(m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,78 (s, 3H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,94 – 0,91(m, 6H).

JS-P2 ESI 713,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,37 – 7,30(m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,74 – 2,49 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 9H), 1,67 – 1,60(m, 1H), 1,37 – 1,29 (m, 1H), 0,86 – 0,83 (m, 6H).

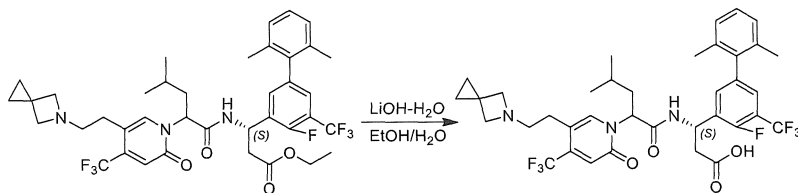
3-116. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JT-P1 và JT-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (150 mg, 0,36 mmol), axit 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (139,0 mg, 0,36 mmol), TCHF (120,6 mg, 0,43 mmol) và NMI (88,7 mg, 1,08 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (100 mg). Hiệu suất 37% (ESI 752,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic

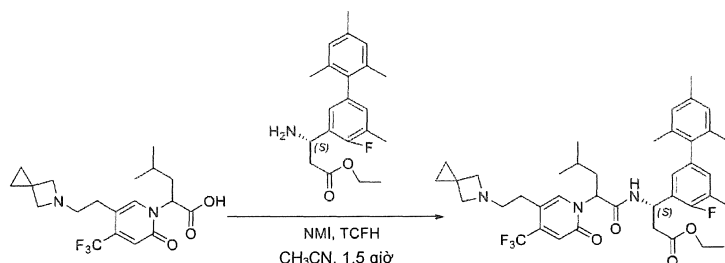


Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100,0 mg, 0,13 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (16,4 mg, 0,39 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JT-P1 (29 mg) và JT-P2 (38 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JT-P1 ESI 724,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,67 – 5,60 (m, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,00 – 0,88 (m, 6H), 0,75 (s, 4H). JT-P2 ESI 724,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,81 – 5,76 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 4H), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,03 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,50 (m, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 7H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 6H), 0,83 – 0,72 (m, 4H).

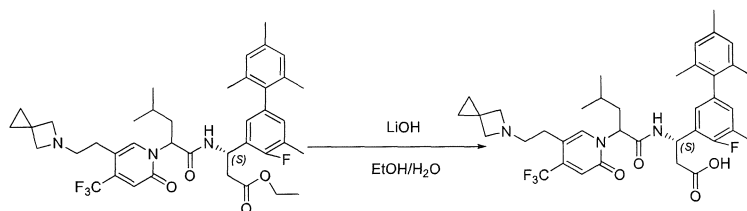
3-117. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbi-phenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất JU-P1 và JU-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbi phenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,39 mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbi phenyl-3-yl)propanoat (133 mg, 0,39 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) và TCHF (218 mg, 0,78 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 9:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbi phenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu không màu (180 mg). Hiệu suất 65 % (ESI 712,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbi phenyl-3-yl)propanoic



(3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbi phenyl-3-yl)propanoat (180 mg, 0,25 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (53 mg, 1,27 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh

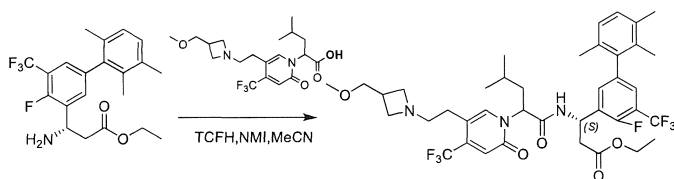
chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JU-P1 (51 mg) và JU-P2 (60 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JU-P1 ESI 684,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 5H), 5,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,27 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,98 – 2,53 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,93 (m, 7H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,09 – 0,69 (m, 10H).

JU-P2 ESI 684,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,00 – 6,80 (m, 5H), 5,74-5,70 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,29 (d, J = 11,2 Hz, 6H), 2,03-1,97 (m, 7H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 1H), 0,88 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J = 10,3 Hz, 4H).

3-118. Điều chế axit (3S)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất JV-P1 và JV-P2)

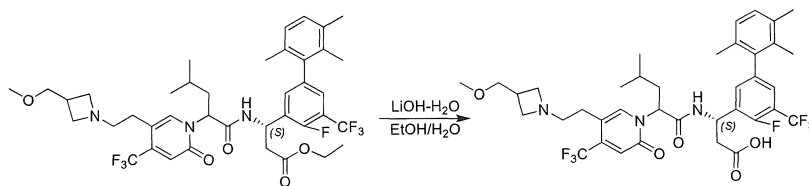
Bước 1: (3S)-etyl 3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoat (240 mg, 0,60 mmol), axit 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (242 mg, 0,60 mmol), NMI (197 mg, 1,8 mmol) và TCFH (252 mg, 0,9 mmol) trong CH₃CN (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-

1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (270 mg). Hiệu suất 57 % (ESI 784,0 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic



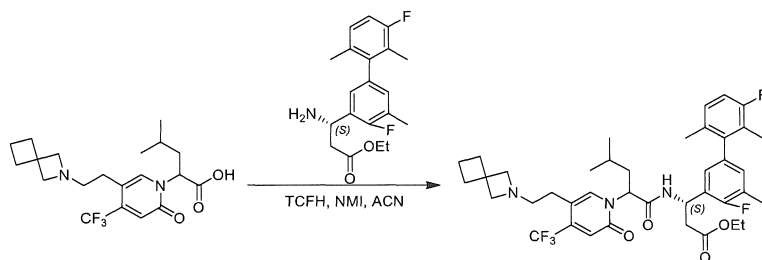
(3S)-etyl 3-(4-flo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (270 mg, 0,34 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (57 mg, 1,36 mmol) trong EtOH (3mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JV-P1 (67 mg) và JV-P2 (90 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JV-P1 ESI 755,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,08 – 6,95 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 19,4 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 2H), 4,13 – 4,09 (m, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 5H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,05 – 2,95 (s, 1H), 2,89 – 2,66 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 5H), 1,76 – 1,75 (m, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 6H).

JV-P2 ESI 755,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 5H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 7H), 1,69 – 1,61 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

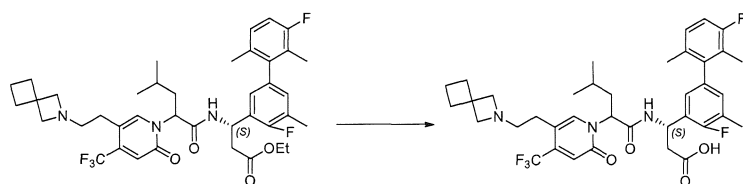
3-119. Điều chế axit (S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JW-P1 và JW-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (250,0 mg, 0,63 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (218,0 mg, 0,63 mmol), TCHF (210,0 mg, 0,75 mmol) và NMI (155,0 mg, 1,89 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (300,0 mg). Hiệu suất 66,1% (ESI 730,0 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

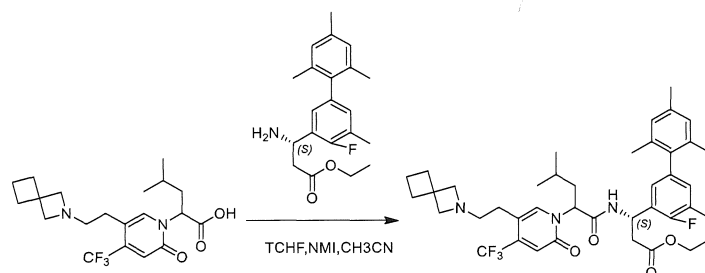
yl)propanoat (300,0 mg, 0,41 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (86,0 mg, 2,05 mmol) trong EtOH (4 mL) và nước (2 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JW-P1 (64 mg) và JW-P2 (85 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JW-P1 ESI 702,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,65-5,59 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 4H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 7H), 2,00 – 1,73 (m, 10H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 6H).

JW-P2 ESI 702,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 4H), 5,73 (dd, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 4H), 3,32-3,3 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,39 – 2,19 (m, 7H), 2,03 – 1,78 (m, 9H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 0,90-0,88 (m, 6H).

3-120. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JX-P1 và JX-P2)

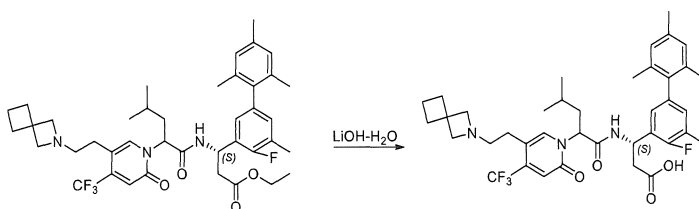
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic axit (250mg, 0,63 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (216 mg, 0,63 mmol), NMI (0,6 mL) và TCFH (213 mg, 0,76 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC

điều chế A (CH₃CN 50-70%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (280 mg). Hiệu suất 62% (ESI 726,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



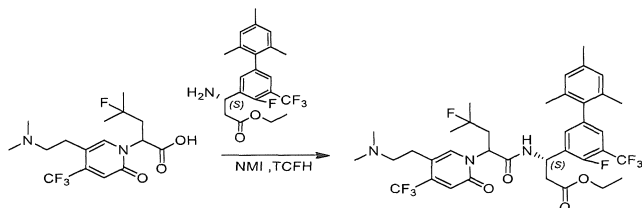
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (280 mg, 0,39mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (33 mg, 0,78 mmol) trong MeOH (3,0 mL) và H₂O (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 50-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JX-P1 (57 mg) và JX-P2 (127 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JX-P1 ESI 698,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 4H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 10H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,87 – 1,73 (m, 5H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

JX-P2 ESI 698,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 5H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,62 – 5,58 (m, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 10H), 2,03 – 1,79 (m, 9H), 1,63 – 1,57 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

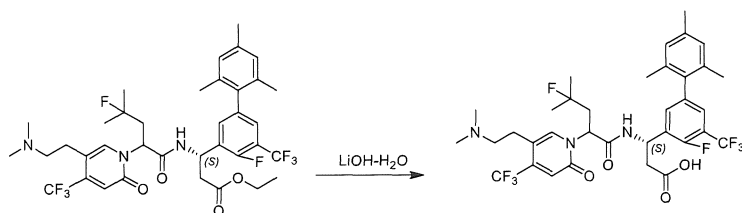
3-121. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JY-P1 và JY-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanoic (270 mg, 0,74 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,74 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (294 mg, 1,11 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 50-80%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (300 mg). Hiệu suất 55% (ESI 746,2 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-flo-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (300 mg, 0,40mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (34 mg, 0,80 mmol) trong

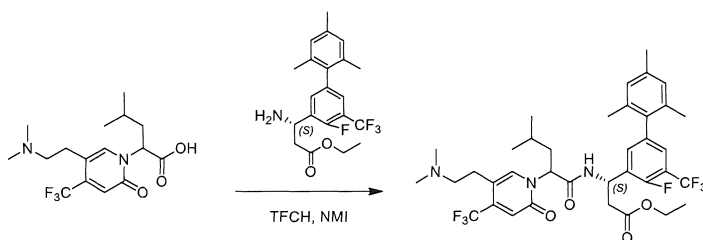
MeOH (3 mL) và H₂O (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 50-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JY-P1 (111 mg) và JY-P2 (102 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JY-P1 ESI 717,9(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,59 – 5,50 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,57 (m, 8H), 2,55 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,43 – 1,25 (m, 6H).

JY-P2 ESI 717,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,80 – 5,68 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65 – 2,48 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,37 – 1,25 (m, 6H).

3-122. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất JZ-P1 và JZ-P2)

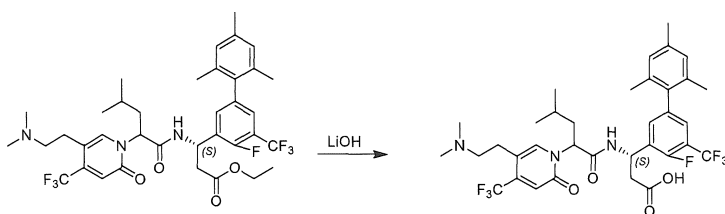
Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (301 mg, 0,76 mmol), axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (240 mg, 0,69 mmol), TCHF (290 mg, 1,04 mmol) và NMI (226 mg, 2,76 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 / 40g (A: nước NH₄HCO₃ 10 mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-

(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (380 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất 75,6 % (ESI 728,1 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



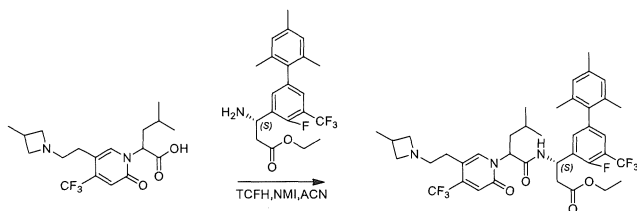
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (380 mg, 0,52 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (88 mg, 2,1 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình JZ-P1 (116 mg) và JZ-P2 (88 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

JZ-P1 ESI 699,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,66 – 5,54 (m, 2H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

JZ-P2 ESI 699,9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,18 – 3,28 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 7H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

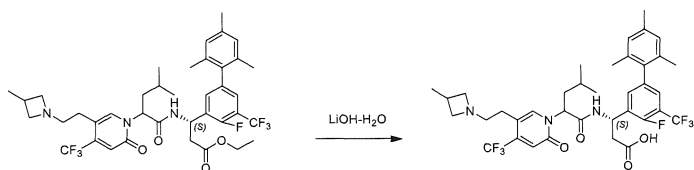
3-123. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất KA-P1 và KA-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit etyl etyl 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanoic (190,7 mg, 0,51 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (202,5 mg, 0,51 mmol), TCFH (285,6 mg, 1,02 mmol) và NMI (167,3 mg, 2,04 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 4: 1) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu nâu (250 mg). Hiệu suất 65% (ESI 754,3 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(4-flo-2',4',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat (250,0 mg, 0,33 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (54,6 mg,

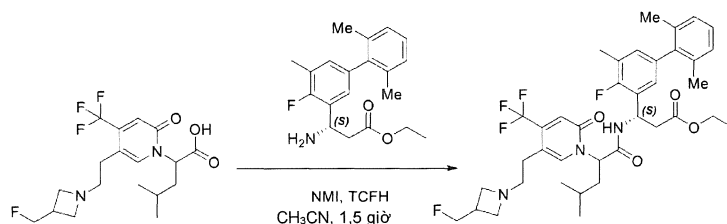
1,3 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KA-P1 (96 mg) và KA-P2 (87 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KA-P1 ESI 726,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,69 – 5,53 (m, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 5H), 1,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

KA-P2 ESI 726,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 27,6 Hz, 3H), 5,83 – 5,73 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 2H), 3,83 – 3,64 (m, 2H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,69 – 2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,04 – 1,87 (m, 7H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,44 – 1,19 (m, 4H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

3-124. Điều chế axit (S)-3-(4-flu-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất KB-P1 và KB-P2)

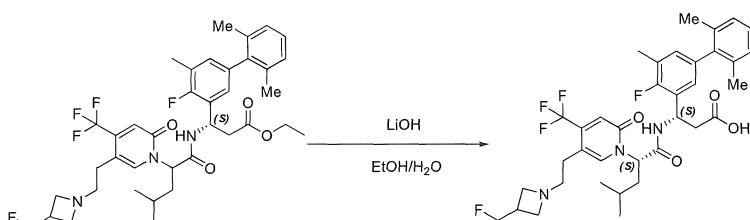
Bước 1: (3S)-etyl 3-(4-flu-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic (180 mg, 0,46 mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-flu-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat (151 mg, 0,46 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) và

TCFH (252 mg, 0,9 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 9:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat dưới dạng dầu không màu (230 mg). Hiệu suất 71 % (ESI 704,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit 3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic



Etyl 3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoat (230 mg, 0,33 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (69 mg, 1,64 mmol) trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KB-P1 (50 mg) và KB-P2 (101 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

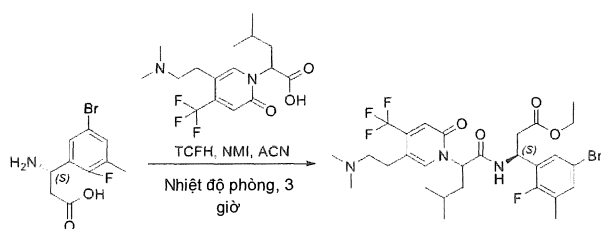
KB-P1 ESI 676,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,07 -7,03 (m, 3H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,70 – 5,55 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 3H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,41-1,39 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 6H).

KB-P2 ESI 676,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,82 (m, 3H), 5,75 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 4,04 – 3,84 (m, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,92 -2,90 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,50 -

2,48 (m, 1H), 2,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 2,04 – 1,84 (m, 7H), 1,64 -1,60 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

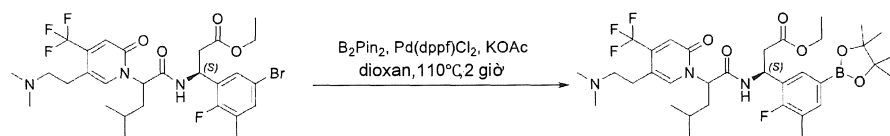
3-125. Điều chế axit (3S)-3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất KC-P1 và KC-P2)

Bước 1: (S)-etyl 3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-amino-3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)propanoat (8,6 g, 28,0 mmol), axit 2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (9,8 g, 28,0 mmol), TCFH (9,4 g, 34,0mmol) và NMI (6,9 g, 84,0 mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM:MeOH 97: 3) để tạo ra (S)-etyl 3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (12,2 g). Hiệu suất 68% (ESI 634,3 (M+H)⁺).

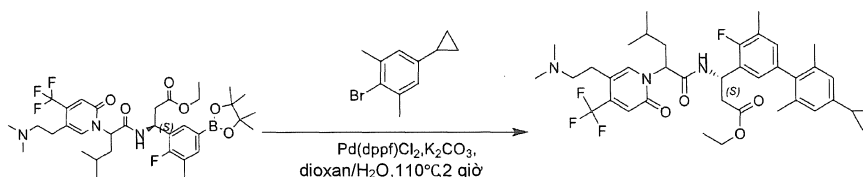
Bước 2: (S)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat



Hỗn hợp của (S)-etyl 3-(5-brom-2-flo-3-metylphenyl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (633 mg, 1,0 mmol) trong dioxan (5 mL) được bổ sung B₂Pin₂ (508 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) và KOAc (294 mg, 3,0 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong

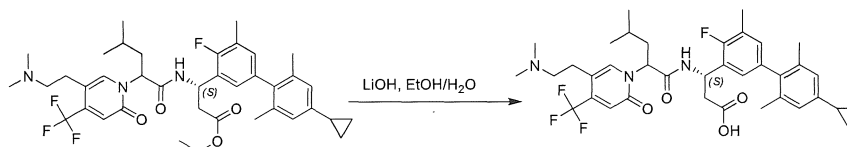
2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL*3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (S)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (600 mg) dưới dạng chất rắn sẫm màu. Hiệu suất 88 % (ESI 682,1 [M+H]⁺).

Bước 3: (3S)-etyl 3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol) và K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) vào hỗn hợp của 2-brom-5-xyclopropyl-1,3-dimetylbenzen (100 mg, 0,45 mmol), (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (300 mg, 0,45 mmol) trong dioxan (10 mL) và H₂O (1 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (20 mL) được bổ sung và dung dịch được chiết với EtOAc (20 mL x3). Các pha hữu cơ tổ hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet: EtOAc 2:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (150 mg). Hiệu suất 48 % (ESI 700,1 [M+H]⁺).

Bước 4: axit (3S)-3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



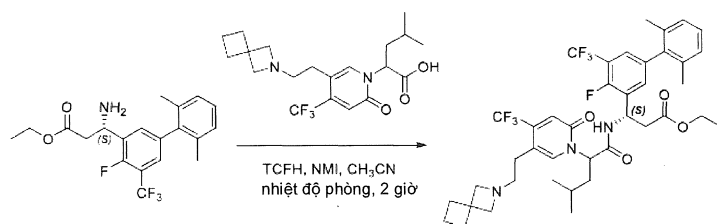
Hỗn hợp của (3S)-ethyl 3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat trong EtOH (3 mL) và H₂O (1 mL) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1,0 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KC-P1 (39 mg) và KC-P2 (35 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KC-P1 ESI 672,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,61 – 5,48 (m, 1H), 3,07 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 9,8 Hz, 8H), 2,27 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 5H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,00 – 0,87 (m, 8H), 0,70 – 0,63 (m, 2H).

KC-P2 ESI 672,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 6,69 (s, 2H), 5,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,87-1,85 (m, 7H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,58 – 1,55 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 2H), 0,81 – 0,69 (m, 6H), 0,63 – 0,52 (m, 2H).

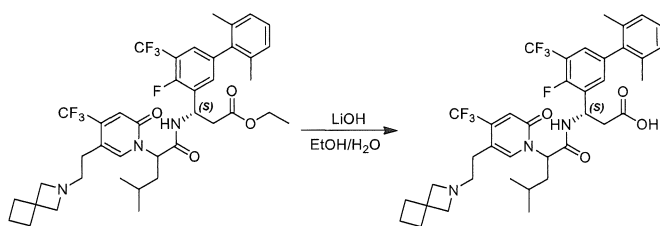
3-126. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (KD-P1 và KD-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (220 mg, 0,57 mmol), axit 2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metypentanoic (228 mg, 0,57 mmol), TCFH (319 mg, 1,14 mmol) và NMI (234 mg, 2,85 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃OH, 0~80%) để tạo ra ethyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metypentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (290 mg). Hiệu suất 66,4 % (ESI 766,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metypentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



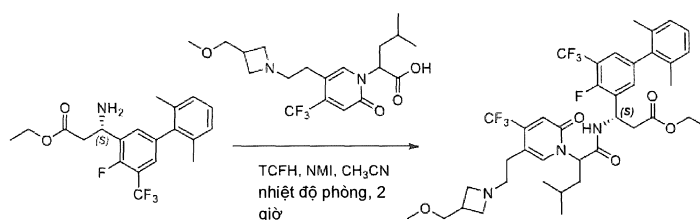
Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metypentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (290 mg, 0,38 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (48 mg, 1,14 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 35-63%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KD-P1 (97 mg) và KD-P2 (114 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KD-P1 ESI 738,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,68 – 5,59 (m, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 2,03 – 1,93 (m, 5H), 1,88 – 1,78 (m, 5H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

KD-P2 ESI 738,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,82 – 5,73 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,41 – 3,315 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,66 – 2,48 (m, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 4H), 2,06 – 1,92 (m, 7H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 1H), 0,93 – 0,84 (m, 6H)

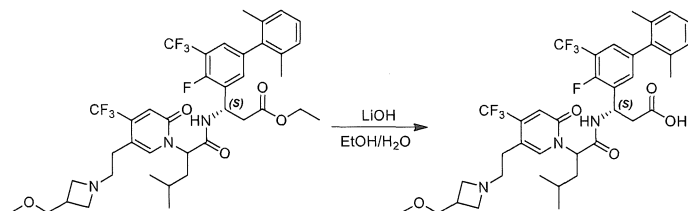
3-127. Điều chế axit (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (KE-P1 và KE-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (200 mg, 0,52 mmol), axit 2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (210 mg, 0,52 mmol), TCFH (291 mg, 1,04 mmol) và NMI (213 mg, 2,6 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃OH, 0~85%) để tạo ra etyl (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (250 mg). Hiệu suất 62,4 % (ESI 770,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymetyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



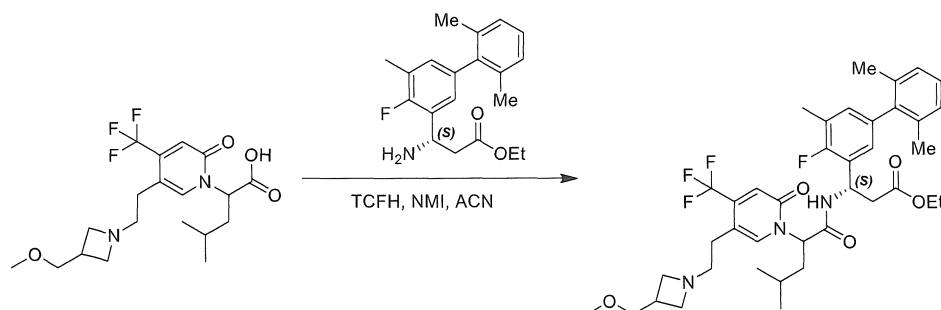
Etyl (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat (250 mg, 0,32 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (40 mg, 0,96 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-65%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KE-P1 (91 mg) và KE-P2 (104 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KE-P1 ESI 742,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,46 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,29 – 3,24 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,85 (m, 6H).

KE-P2 ESI 742,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,51 – 7,28 (m, 2H), 7,3 – 7,01 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 4,07 – 3,80 (m, 2H), 3,53 – 3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 7H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

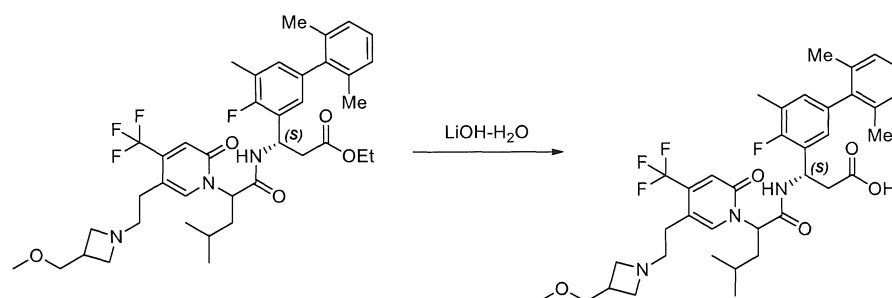
3-128. Điều chế axit (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất KF-P1 và KF-P2)

Bước 1: etyl (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit (S)-2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (277,0 mg, 0,68 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (230,0 mg, 0,70 mmol), TCHF (211,0 mg, 0,84 mmol) và NMI (115,0 mg, 1,4 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (300 mg). Hiệu suất 61,2% (ESI 715,9 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



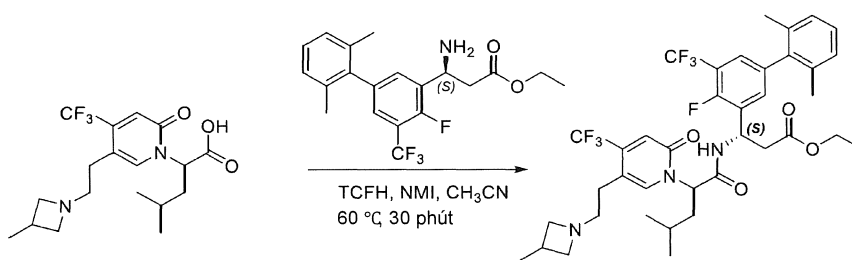
Etyl (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat (300,0 mg, 0,42 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (88,0 mg, 2,1 mmol) trong EtOH (4 mL) và nước (2 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra sản phẩm đồng phân phi đối hình KF-P1 (66 mg) và KF-P2 (113 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KF-P1 ESI 688,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 13,1, 6,8 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 5H), 3,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 6H).

KF-P2 ESI 688,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,83 (m, 3H), 5,75 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 17,0, 7,5 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 23,0, 13,3 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,47-3,35 (m, 5H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,65-2,60 (dd, *J* = 15,5, 3,5 Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 15,5, 11,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 7H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,88-0,86 (m, 6H).

3-129. Điều chế axit (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất KG-P1 và KG-P2)

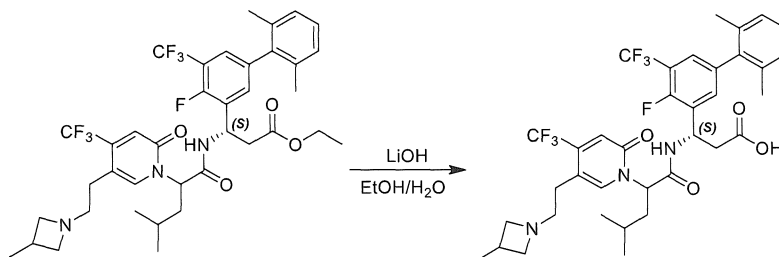
Bước 1: etyl (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của etyl (S)-3-amino-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (250 mg, 0,65 mmol), 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic axit (243 mg, 0,65 mmol), TCFH (364 mg, 1,3 mmol) và NMI (267 mg, 3,25 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 60 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃CN, 0~100%) để tạo ra etyl (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-

oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg). Hiệu suất 62,4 % (ESI 739,3 $[M+H]^+$).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoic



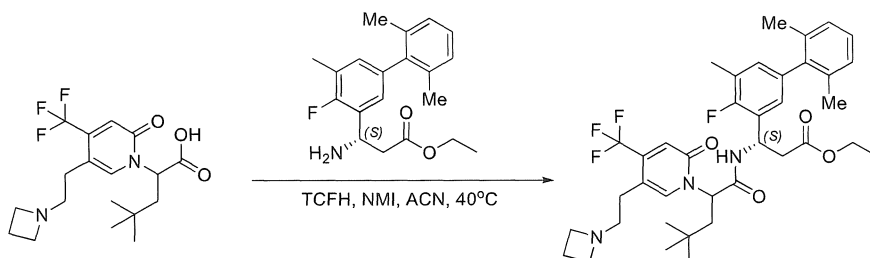
Etyl (3S)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat (300 mg, 0,41 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (52 mg, 1,23 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KG-P1 (88 mg) và KG-P2 (106 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KG-P1 ESI 711,3 $(M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,68 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,295 – 3,25 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,9 – 0,88 (m, 6H).

KG-P2 ESI 711,3 $(M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,82-5,76 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,69-2,47 (m, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

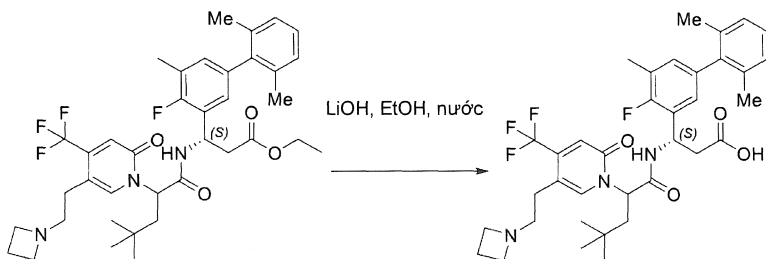
3-130. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất KH-P1 và KH-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic (300 mg, 0,80 mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat (264 mg, 0,80 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (336 mg, 1,20 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (250 mg). Hiệu suất 45% (ESI 686,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoic



(3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)propanoat (250 mg, 0,36 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (76 mg, 1,80 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl

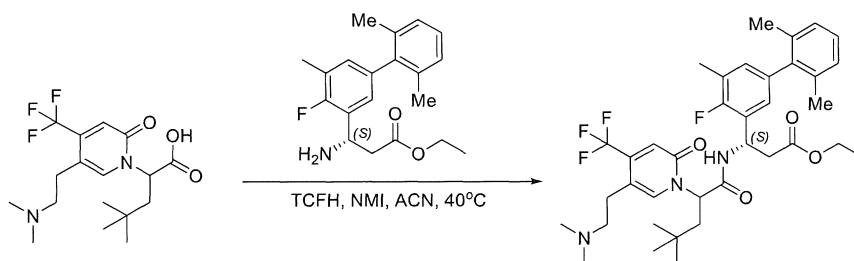
1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KH-P1 (72 mg) và KH-P2 (75 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KH-P1 ESI 658,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 7,17 – 7,00 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

KH-P2 ESI 658,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 7,02 – 6,85 (m, 3H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 5,69 – 5,55 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,01 – 2,75 (m, 2H), 2,71 – 2,41 (m, 4H), 2,41 – 2,27 (m, 4H), 2,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,49 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 0,88 (s, 9H).

3-131. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất KI-P1 và KI-P2)

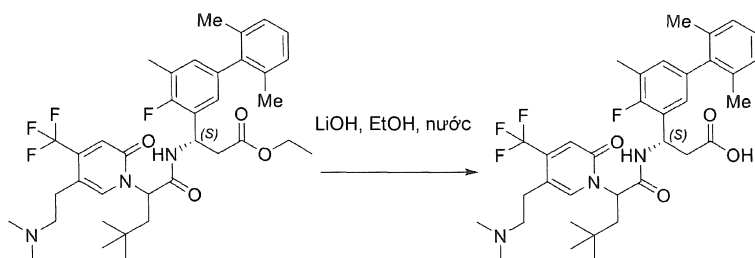
Bước 1: (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanoic (250 mg, 0,69 mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoat (227 mg, 0,69 mmol), NMI (0,5 mL) và TCFH (291 mg, 1,04 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-90%) để tạo ra (3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-

trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg). Hiệu suất 43% (ESI 674,2 $[M+H]^+$).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic



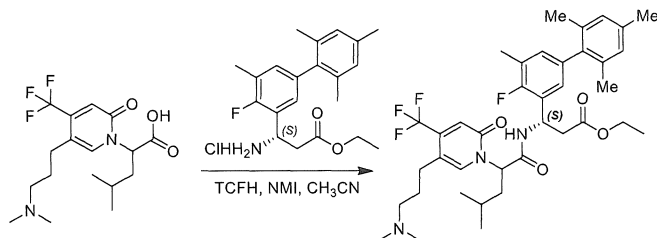
(3S)-etyl 3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4,4-dimethylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoat (200 mg, 0,30 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (63 mg, 1,50 mmol) trong MeOH (5 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KI-P1 (67 mg) và KI-P2 (62 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KI-P1 ESI 646,3(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (s, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,58 – 5,44 (m, 1H), 3,12 – 2,84 (m, 4H), 2,77 – 2,64 (m, 8H), 2,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).

KI-P2 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 7,00 – 6,85 (m, 3H), 5,73 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,66 – 5,56 (m, 1H), 3,32 – 3,15 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,66 – 2,44 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 9H).

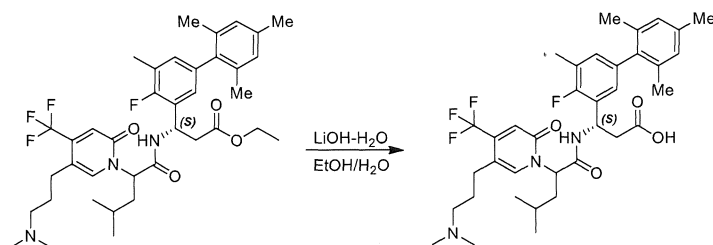
3-132. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất KJ-P1 và KJ-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (239,3 mg, 0,63 mmol), axit 2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanoic (230,0 mg, 0,63 mmol), TCHF (213,2 mg, 0,76 mmol) và NMI (206,9 mg, 2,52 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (270,0 mg). Hiệu suất 62% (ESI 688,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (270,0 mg, 0,39 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (49,1 mg, 1,17 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến PH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh

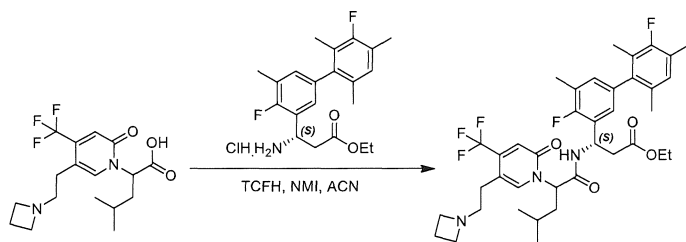
chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KJ-P1 (84 mg) và KJ-P2 (74 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KJ-P1 ESI 660,0 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,75 – 5,69 (m, 1H), 5,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,72 – 2,62 (m, 4H), 2,33 – 2,23 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,80 (s, 3H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

KJ-P2 ESI 660,0 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,60 – 5,53 (m, 1H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,45 (m, 4H), 2,36 – 2,26 (m, 6H), 2,10 – 1,85 (m, 9H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H), 0,87 – 0,81 (m, 6H).

3-133. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất KK-P1 và KK-P2)

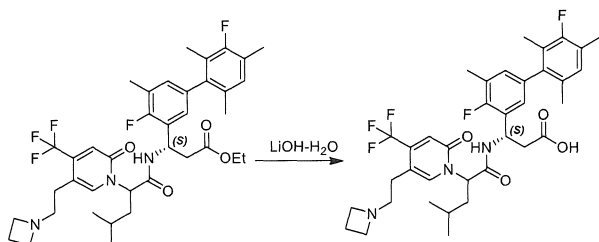
Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (230,0 mg, 0,64 mmol), etyl (S)-3-amino-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat hydroclorua (230,0 mg, 0,64 mmol), TCHF (214,0 mg, 0,76 mmol) và NMI (105,0 mg, 1,28 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-

[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (220 mg). Hiệu suất 50,1% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



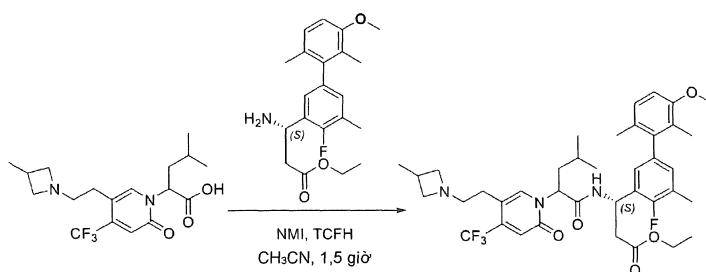
Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (220,0 mg, 0,31 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (66,0 mg, 1,55 mmol) trong EtOH (4 mL) và nước (2 mL) ở 30 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KK-P1 (85 mg) và KK-P2 (84 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KK-P1 ESI 676,1 $(M+H)^+$ 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,94-6,76 (m, 3H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 2H), 4,07-4,02 (s, 4H), 3,28 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 3H), 1,80 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 1,42-4,41 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 6H).

KK-P2 ESI 676,1 $(M+H)^+$ 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 6,84-6,78 (m, 4H), 5,64 (dd, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 4H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 3H), 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,91-1,78 (m, 7H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 1H), 0,80 – 0,73 (m, 6H).

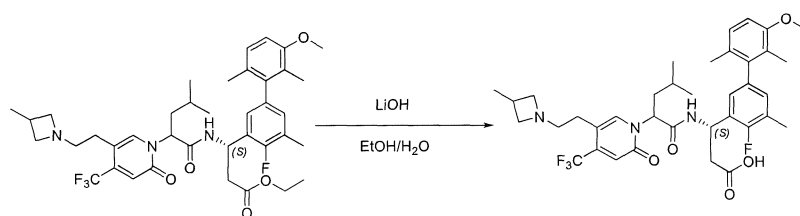
3-134. Điều chế axit (3S)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất KL-P1 và KL-P2)

Bước 1: (3S)-etyl 3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic (170 mg, 0,45 mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (163 mg, 0,45 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) và TCFH (252 mg, 0,9 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 9:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (220 mg). Hiệu suất 68 % (ESI 716,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoic



(3S)-etyl 3-(4-flo-3'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat (220 mg, 0,31 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (64 mg, 1,53 mmol) trong EtOH (3

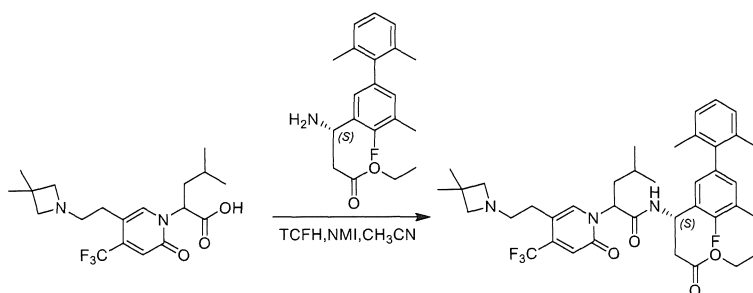
mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KL-P1 (73 mg) và KL-P2 (100 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KL-P1 ESI 688,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,67 (m, 4H), 5,73 – 5,51 (m, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 25,7 Hz, 3H), 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,82-1,80 (m, 6H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H).

KL-P2 ESI 688,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76-5,75 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,04 – 2,86 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,33 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,85 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

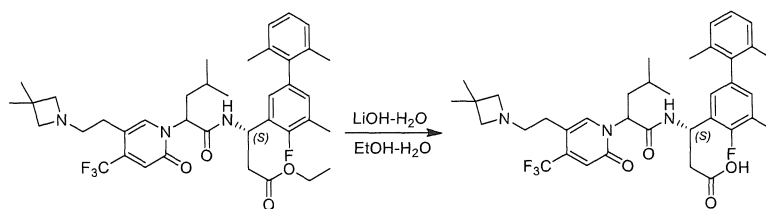
3-135. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất KM-P1 và KM-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của ethyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (216,6 mg, 0,59 mmol), axit 2-(5-(2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (230,0 mg, 0,59 mmol), TCHF (199,2 mg, 0,71 mmol) và NMI (145,3 mg, 1,77 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở 40 °C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra ethyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (270,0 mg). Hiệu suất 65% (ESI 700,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



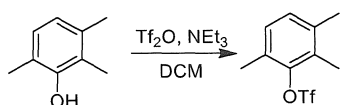
Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (270,0 mg, 0,39 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (49,1 mg, 1,17 mmol) trong EtOH (2 mL) và H₂O (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để cho ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KM-P1 (83 mg) và KM-P2 (96 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KM-P1 ESI 672,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,72 – 5,61 (m, 2H), 3,84 – 3,71 (m, 4H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

KM-P2 ESI 672,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 5,80 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,74 (m, 2H), 2,66 – 2,46 (m, 2H), 2,33 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 7H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 7H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

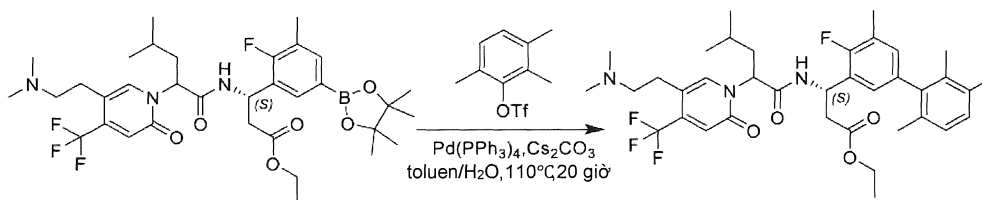
3-136. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất KN-P1 và KN-P2)

Bước 1: 2,3,6-trimetylphenyl triflometansulfonat



Hỗn hợp của 2,3,6-trimetylphenol (5,0 g, 36,7 mmol) và trietylamin (11,1 g, 110,1 mmol) trong DCM (100 mL) được làm mát ở 0 °C. Triflometansulfonic anhydrua (15,5 g, 55,1 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp được dập tắt với dung dịch nước NH₄Cl (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (ete pet) để tạo ra 2,3,6-trimetylphenyl triflometansulfonat dưới dạng dầu không màu (8,0 g). Hiệu suất 81 % (no Mass) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (dd, J = 19,3, 7,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, J = 5,2 Hz, 6H).

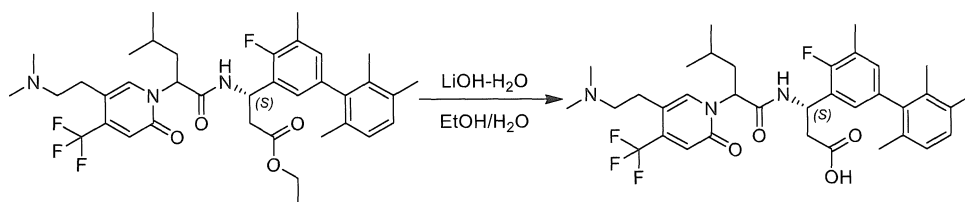
Bước 2: etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-



Hỗn hợp của etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2-flo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (250,0 mg, 0,37 mmol), 2,3,6-trimethylphenyl triflometansulfonat (119,1 mg, 0,44 mmol), Cs₂CO₃ (361,6 mg, 1,11 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (42,7 mg, 0,037 mmol) trong toluen (6 mL) và H₂O (0,6 mL) được khuấy ở 110 °C dưới khí quyển nitơ trong 20 giờ. LCMS đã cho thấy rằng phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phân lọc được cô đặc trong chân không. Phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (EtOAc) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (110 mg). Hiệu suất 45 % (ESI 674,3 (M+H)⁺)

Bước 3: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',3',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (110,0 mg, 0,16 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (35,6 mg, 0,80 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối xứng KN-P1 (47 mg) và KN-P2 (39 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

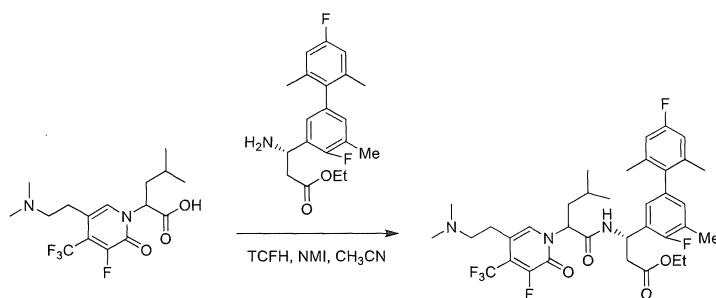
KN-P1 ESI 646,3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,66 (m, 1H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 2H), 2,96 – 2,91 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 8H), 2,32 – 2,21 (m, 6H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,7 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

KN-P2 ESI 646,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H), 2,67 –

2,61 (m, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,74 – 1,65 (m 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

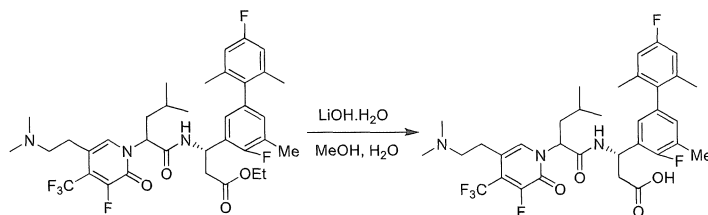
3-137. Điều chế axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất KO-P1 và KO-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (150 mg, 0,41 mmol), (*S*)-etyl 3-amino-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (142 mg, 0,41 mmol), TCFH (230 mg, 0,82 mmol) và NMI (67 mg, 0,82 mmol) trong CH₃CN (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10: 1) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (120 mg). Hiệu suất 42% (ESI 696,1 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic



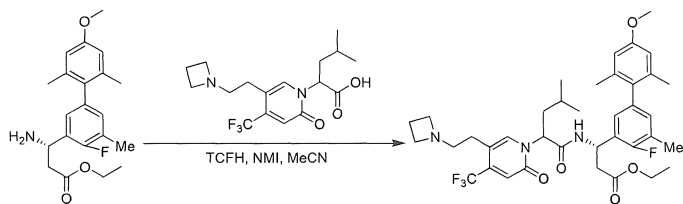
(3*S*)-etyl 3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)propanoat (120 mg, 0,17 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (36 mg, 0,85 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KO-P1 (42 mg) và KO-P2 (47 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KO-P1 ESI 668,2(M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 4H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 10,1 Hz, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, , 6H).

KO-P2 ESI 668,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 3,00 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 6H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 7H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,85 (m, 6H).

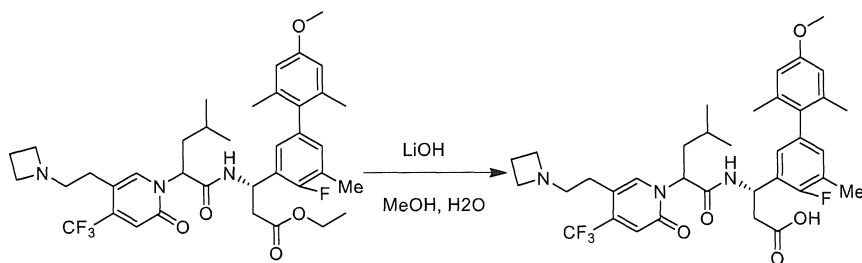
3-138. Điều chế axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất KP-P1 và KP-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit (*S*)-etyl 3-amino-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (170 mg, 0,47 mmol), 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanoic (169 mg, 0,47 mmol), TCFH (263 mg, 0,94 mmol) và NMI (241 mg, 2,94 mmol) trong CH₃CN (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10: 1) để tạo ra (3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (140 mg). Hiệu suất 42% (ESI 702,2 (M+H)⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic



(3*S*)-etyl 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoat (140 mg, 0,2 mmol)) được xử lý với LiOH-H₂O (42 mg, 1 mmol) trong MeOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KP-P1 (48 mg) và KP-P2 (47 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KP-P1 ESI 674,2(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 4,05 – 4,00 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,53

– 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,51 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

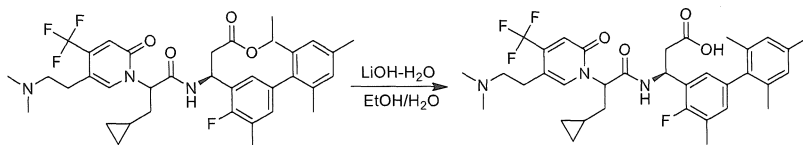
KP-P2 ESI 674,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,46 – 3,41 (m, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 3H), 2,32 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

3-139. Điều chế axit (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất KQ-P1 và KQ-P2)

Bước 1: etyl (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat

Hỗn hợp của etyl axit (*S*)-3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (162,4 mg, 0,47 mmol), 3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanoic (150,0 mg, 0,43 mmol), TCHF (144,8 mg, 0,52 mmol) và NMI (105,9 mg, 1,29 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: MeOH, 0~100%) để tạo ra etyl (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (120,0 mg). Hiệu suất 41,2% (ESI 672,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



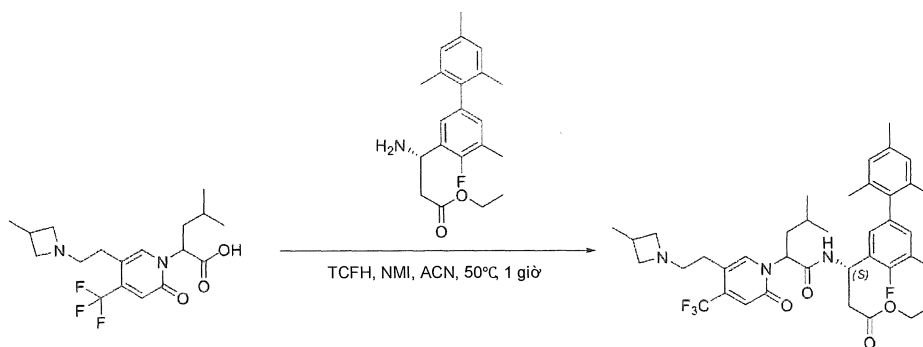
Etyl (3*S*)-3-(3-cyclopropyl-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (100,0 mg, 0,15 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (18,9 mg, 0,45 mmol) trong EtOH (2 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 6~7 với HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (MeCN 30-80%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KQ-P1 (22 mg) và KQ-P2 (20 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KQ-P1 ESI 644,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 6,78 – 6,61 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,49 – 5,37 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,44 (m, 8H), 2,19 – 2,03 (m, 6H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 0,56 – 0,38 (m, 1H), 0,34 – 0,19 (m, 2H), 0,07 – -0,17 (m, 2H).

KQ-P2 ESI 644,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,98 – 6,79 (m, 5H), 5,70 (dd, *J* = 10,3, 4,1 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,69 – 2,42 (m, 2H), 2,34 – 2,20 (m, 6H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 10,7 Hz, 6H), 1,67 – 1,49 (m, 1H), 0,55 (dd, *J* = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 0,57 – 0,53 (m, 2H), 0,08 – -0,16 (m, 2H).

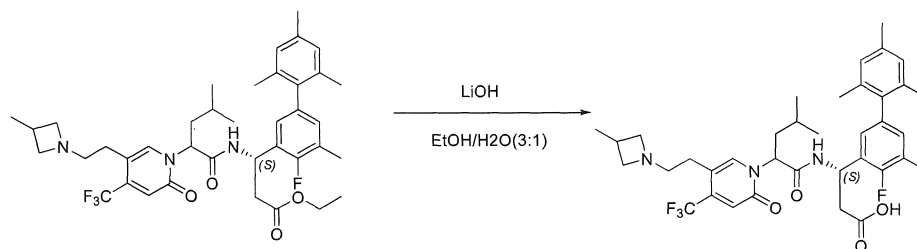
3-140. Điều chế axit (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)-3-(4-methyl-2-(5-(2-(3-methylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất KR-P1 và KR-P2)

Bước 1: (3*S*)-etyl 3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)-3-(4-methyl-2-(5-(2-(3-methylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic (240 mg, 0,58 mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoat (200 mg, 0,58 mmol), NMI (142 mg, 1,74 mmol) và TCFH (243 mg, 0,87 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 15:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (310 mg). Hiệu suất 75,7 % (ESI 700,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl) pentanamido) propanoic



(3S)-etyl 3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl) pentanamido)propanoat (310 mg, 0,44 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (56 mg, 1,33 mmol) trong EtOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-70%) để tạo ra

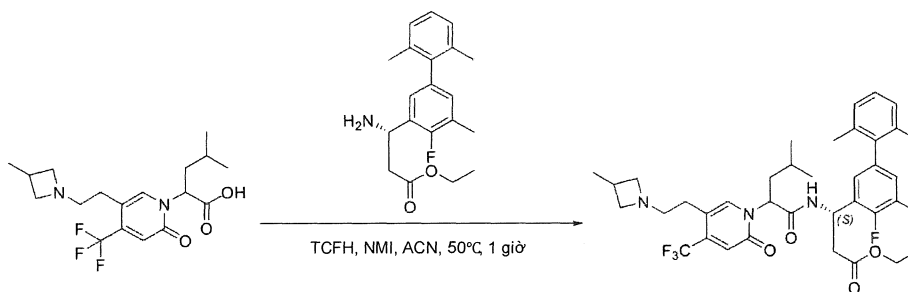
các sản phẩm đồng phân phi đối hình KR-P1 (60 mg) và KR-P2 (118 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KR-P1 ESI 672,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,66 – 5,64 (m, 1H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,89 – 2,82 (m, 3H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

KR-P2 ESI 672,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 6,98 – 6,83 (m, 5H), 5,78 – 5,76 (m, 1H), 5,61 – 5,59 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 6H), 2,01 – 1,86 (m, 7H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,85 – 0,80 (m, 6H).

3-141. Điều chế axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất KS-P1 và KS-P2)

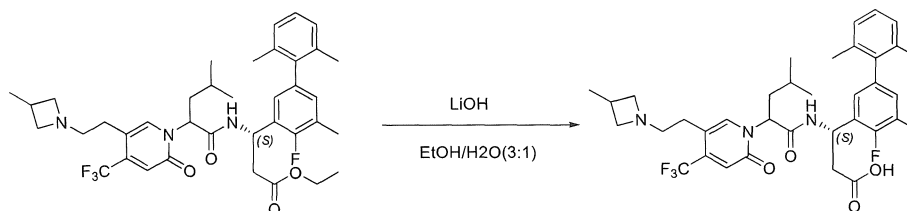
Bước 1: (3S)-etyl 3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat



Hỗn hợp của axit 4-metyl-2-(5-(2-(3-metylazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanoic (250 mg, 0,61 mmol), etyl (*S*)-3-amino-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (201 mg, 0,61 mmol), NMI (150 mg, 1,83 mmol) và TCFH (256 mg, 0,91 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đặc trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng cột silica gel (DCM: MeOH 10:1) để tạo ra (3S)-etyl 3-(4-flo-2',5,6'-

trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(4-methyl-2-(5-(2-(3-methylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat dưới dạng dầu màu vàng (320 mg). Hiệu suất 76,6 % (ESI 686,2 $[M+H]^+$).

Bước 2: axit (3S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(4-methyl-2-(5-(2-(3-methylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoic



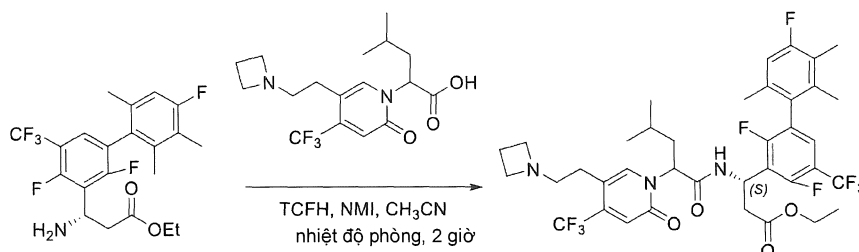
(3S)-etyl 3-(4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(4-methyl-2-(5-(2-(3-methylazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamido)propanoat (320 mg, 0,47 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (59 mg, 1,41 mmol) trong EtOH (2 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 4~5 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-60%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KS-P1 (75 mg) và KS-P2 (132 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

KS-P1 ESI 658,2 $(M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,61 – 5,63 (m, 2H), 4,07 – 4,09 (m, 2H), 3,60 – 3,62 (m, 2H), 3,22 – 3,24 (m, 2H), 2,94 – 2,76 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,28 – 2,29 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,41 – 1,42 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

KS-P2 ESI 658,2 $(M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,11 – 7,09 (m, 3H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 5,77 – 5,75 (m, 1H), 5,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,21 – 4,18 (m, 2H), 3,75 – 3,72 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 3,05 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,65 – 2,63 (m, 1H), 2,52 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 7H), 1,65 – 1,59 (m, 1H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,89 – 0,82 (m, 6H).

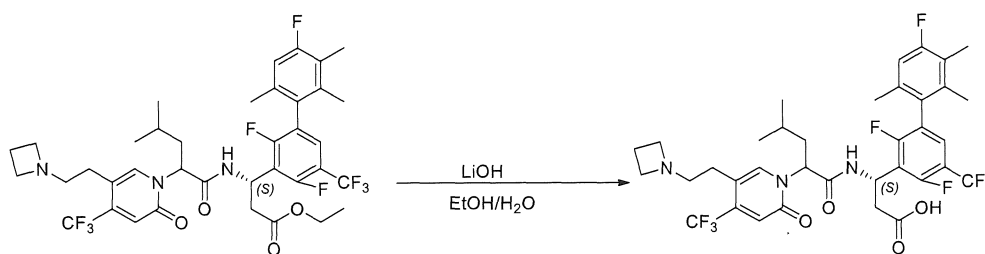
3-142. Điều chế axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimethyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất KT-P1 và KT-P2)

Bước 1: etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat



Hỗn hợp của axit etyl (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat (140 mg, 0,32 mmol), 2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanoic (116 mg, 0,32 mmol), TCFH (179 mg, 0,64 mmol) và NMI (131 mg, 1,6 mmol) trong CH₃CN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần sót lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18/40g (A: nước NH₄HCO₃ 10mM, B: CH₃OH, 0~85%) để tạo ra etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng (140 mg). Hiệu suất 56,4 % (ESI 776,3 [M+H]⁺).

Bước 2: axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic



Etyl (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2,4,4'-triflo-2',3',6'-trimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-

yl)propanoat (140 mg, 0,18 mmol) được xử lý với LiOH-H₂O (22 mg, 0,54 mmol) trong EtOH (4 mL) và H₂O (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 5~6 với HCl 1N. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phân sớt lại được tinh chế bằng HPLC điều chế A (CH₃CN 30-65%) để tạo ra các sản phẩm đồng phân phi đối hình KT-P1 (24 mg) và KT-P2 (30 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

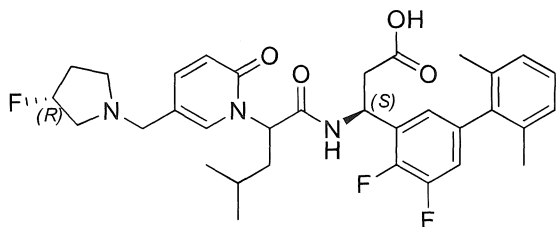
KT-P1 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,39 (m, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 5,71 (m, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 2H), 4,12 (m, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 4H), 2,52 – 2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,09 – 1,93 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,94 (m, *J* = 6,9 Hz, 6H).

KT-P2 ESI 748,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,44 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 2H), 5,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 (m, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (m, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,39 (m, *J* = 19,1, 13,7 Hz, 2H), 2,86 (m, *J* = 14,4, 13,3 Hz, 3H), 2,60 (m, *J* = 15,6, 4,2 Hz, 1H), 2,45 (m, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (m, *J* = 21,4, 9,3, 4,8 Hz, 7H), 1,72 (m, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,33 (m, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,88 (m, *J* = 10,6, 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 4: Đặc điểm của các hợp chất ví dụ theo sáng chế

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình được sử dụng trong ví dụ 3.

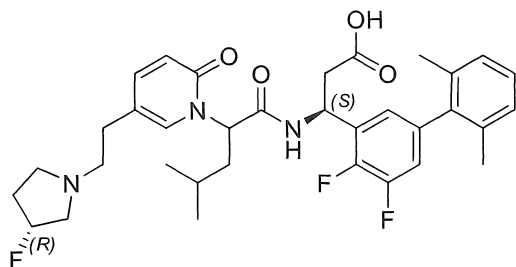
4-1. axit (3*S*)-3-(4,5-difluo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BB-P1 và BB-P2)



BB-P1 ESI 598,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 3H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,71 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,34 – 5,13 (m, 1H), 3,80 – 3,61 (m, 2H),

3,17 – 2,93 (m, 3H), 2,83 – 2,63 (m, 3H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 6H). BB-P2 ESI 598,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 1H), 5,33 (d, $J = 54,4$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,55 – 3,31 (m, 4H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,42 – 2,18 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 7H), 1,58 – 1,36 (m, 2H), 0,84 (s, 6H).

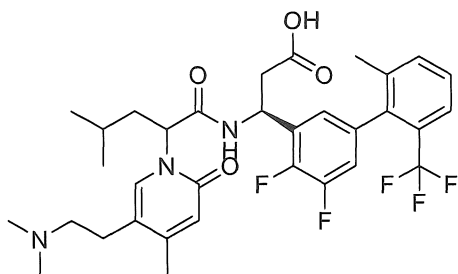
4-2. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BC-P1 và BC-P2)



BC-P1 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 53,5$ Hz, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,02 (m, 5H), 2,83 – 2,57 (m, 4H), 2,42 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,81 (m, 8H), 1,51 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,79 (m, 6H).

BC-P2 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,66 – 3,32 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,63 – 2,42 (m, 2H), 2,30 (d, $J = 29,3$ Hz, 2H), 2,05 – 1,85 (m, 8H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 0,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 6H).

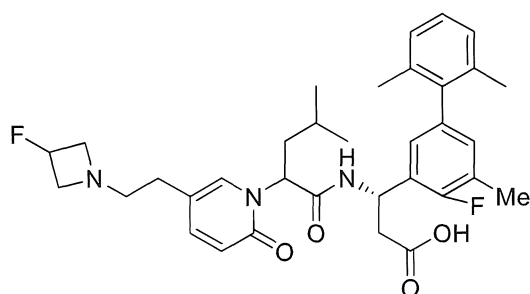
4-3. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2'-metyl-6'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BD-P1 và BD-P2)



BD-P1 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 – 7,46 (m, 4H), 7,03 – 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 21,6 Hz, 1H), 5,55-5,52 (m, 2H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

BD-P2 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,67 – 7,44 (m, 4H), 7,08 – 6,91 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 20,9 Hz, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 8H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,28-2,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H), 2,07-2,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 6H).

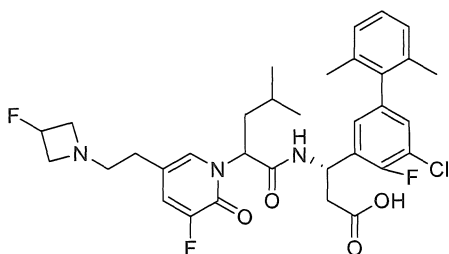
4-4. axit (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BE-P1 và BE-P2)



BE-P1 ESI 594,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,19 – 7,02 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,69 – 5,57 (m, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,33 – 5,09 (m, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 2,77 – 2,53 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,03 – 1,85 (m, 8H), 1,58 – 1,34 (m, 1H), 1,03 – 0,84 (m, 6H).

BE-P2 ESI 594,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 5,46 – 5,17 (m, 1H), 4,50 – 4,24 (m, 2H), 4,08 – 3,89 (m, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,86 – 2,60 (m, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05 – 1,91 (m, 7H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

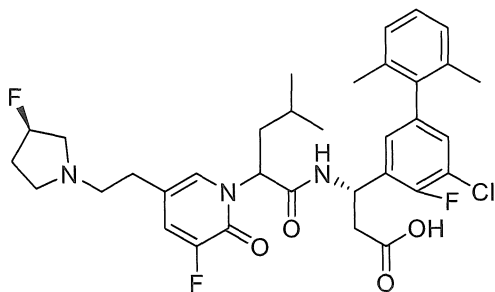
4-5. axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BD2-P1 và BD2-P2)



BD2-P1 ESI 632,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 4H), 6,97 (dd, *J* = 6,3, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 5,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (dt, *J* = 57,2, 4,2 Hz, 1H), 4,15 (dt, *J* = 44,5, 9,1 Hz, 2H), 3,96 – 3,70 (m, 2H), 3,23 (dt, *J* = 11,3, 5,6 Hz, 2H), 2,94 – 2,45 (m, 4H), 2,13 – 1,80 (m, 8H), 1,59 – 1,25 (m, 1H), 1,15 – 0,78 (m, 6H).

BD2-P2 ESI 632,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 – 7,27 (m, 2H), 7,14 (dt, *J* = 12,8, 6,1 Hz, 5H), 5,87 – 5,52 (m, 2H), 5,30 (dt, *J* = 57,3, 4,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,14 (m, 2H), 4,06 – 3,75 (m, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 2,87 – 2,40 (m, 4H), 2,17 – 1,85 (m, 7H), 1,88 – 1,67 (m, 1H), 1,50 – 1,22 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

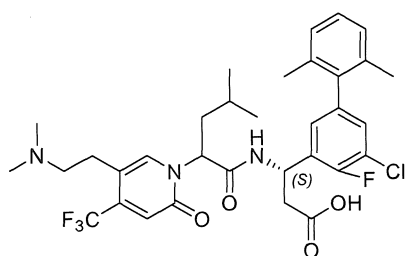
4-6. axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BE2-P1 và BE2-P2)



BE2-P1 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 4H), 6,98 – 6,97 (m, 1H), 5,71 – 5,67 (m, 1H), 5,52 – 5,49 (m, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 3,41 – 3,12 (m, 6H), 2,81 – 2,69 (m, 4H), 2,37 – 2,20 (m, 2H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 – 1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

BE2-P2 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 5H), 5,70 – 5,58 (m, 2H), 5,41 – 5,27 (m, 1H), 3,67 – 3,21 (m, 6H), 2,88 – 2,83 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 7H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

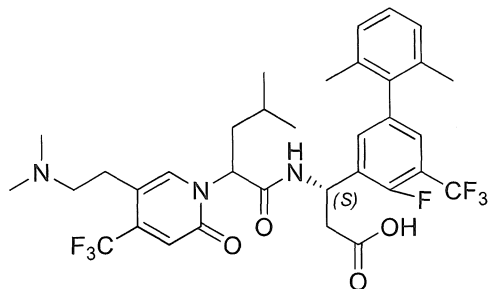
4-7. axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BF-P1 và BF-P2)



BF-P1 ESI 652,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,82 – 5,62 (m, 1H), 5,62 – 5,46 (m, 1H), 3,21 – 2,89 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,77 – 2,72 (m, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

BF-P2 ESI 652,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,24 – 7,04 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 7H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

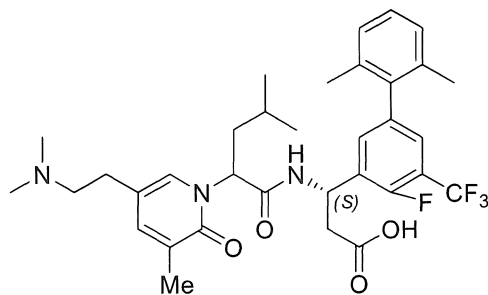
4-8. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BG-P1 và BG-P2)



BG-P1 ESI 686,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,73 – 5,64 (m, 1H), 5,62 – 5,59 (m, 1H), 3,17 – 3,12 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 11,1 Hz, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,11 – 1,89 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

BG-P2 ESI 686,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

4-9. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BH-P1 và BH-P2)

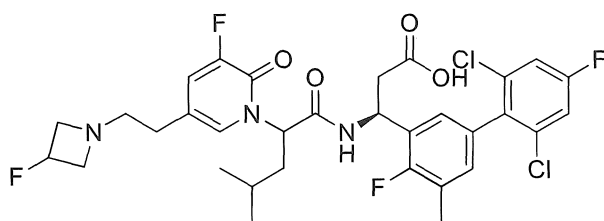


BH-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,45 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 2,82

(t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 1,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,44 – 1,39 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

BH-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,70 – 2,54 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 6H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

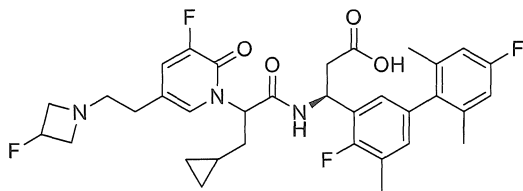
4-10. axit (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4,4'-diflo-5-metylphenyl-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BI-P1 và BI-P2)



GI-P1 ESI 670,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,70 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,59 – 5,46 (m, 1H), 5,32 – 5,08 (m, 1H), 4,18 – 3,92 (m, 2H), 3,82 – 3,57 (m, 2H), 3,22 – 3,03 (m, 2H), 2,79 – 2,53 (m, 4H), 2,31 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 1,01 – 0,86 (m, 6H).

GI-P2 ESI 670,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,31 (m, 4H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 5,75 – 5,61 (m, 2H), 5,42 – 5,18 (m, 1H), 4,44 – 4,21 (m, 2H), 4,11 – 3,85 (m, 2H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 2,80 – 2,44 (m, 4H), 2,34 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,47 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,86 (m, 6H).

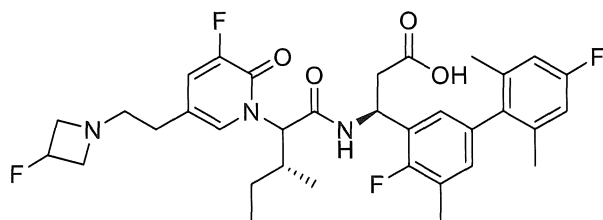
4-11. axit (3*S*)-3-(3-xyclopropyl-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)propanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BJ-P1 và BJ-P2)



BJ-P1 ESI 628,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,64 (m, 4H), 5,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 5H), 1,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 0,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,13 – -0,07 (m, 2H).

BJ-P2 ESI 628,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 – 7,28 (m, 2H), 7,03 – 6,71 (m, 4H), 5,75 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,17 (m, 2H), 4,12 – 3,75 (m, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,82 – 2,46 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,18 – 1,91 (m, 7H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 0,58 (s, 1H), 0,42 – 0,23 (m, 2H), 0,15 – -0,07 (m, 2H).

4-12. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((3*R*)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BK-P1 và BK-P2)

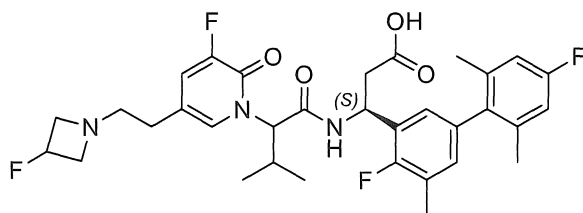


BK-P1 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 4H), 5,66 – 5,55 (m, 1H), 5,35-5,33 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,23,5,09 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,91-2,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,80 – 2,78 (m, 2H), 2,55-2,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,69-1,68 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,03-0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,75-0,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

BK-P2 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,36-7,34 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,00-6,93 (dd, *J* = 20,7, 6,6 Hz, 2H), 6,86-6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,75-

5,72 (dd, $J = 10,3, 4,1$ Hz, 1H), 5,39 – 5,23 (m, 2H), 4,47 – 4,22 (m, 2H), 4,09 – 3,85 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,67 – 2,47 (m, 2H), 2,41 – 2,20 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,08 – 0,88 (m, 4H), 0,85-0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

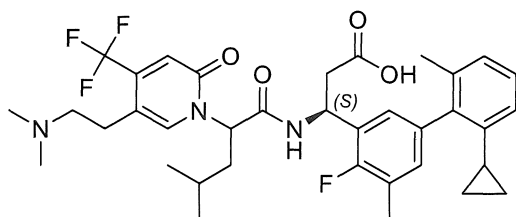
4-13. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylbutanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BL-P1 và BL-P2)



BL-P1 ESI 616,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,94 – 6,65 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,78 (s, 5H), 2,48 (d, $J = 31,1$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

BL-P2 ESI 616,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,02 – 6,72 (m, 4H), 5,88 – 5,62 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,66 – 2,39 (m, 3H), 2,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,01 (d, $J = 3,3$ Hz, 6H), 1,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

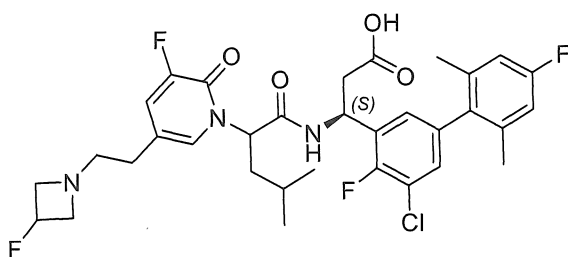
4-14. axit (3*S*)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BM-P1 và BM-P2)



BM-P1 ESI 658,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 – 6,87 (m, 3H), 6,76 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 5,83 – 5,64 (m, 1H), 5,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,82 (d, $J = 4,7$

Hz, 1H), 2,80 – 2,48 (m, 8H), 2,32 (d, $J = 17,2$ Hz, 3H), 2,12 – 1,89 (m, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,57 – 1,26 (m, 2H), 1,02 – 0,83 (m, 6H), 0,75 – 0,61 (m, 1H), 0,60 – 0,22 (m, 3H). BM-P2 ESI 658,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,28 – 6,65 (m, 6H), 5,82 – 5,43 (m, 2H), 3,30 – 3,09 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,10 – 1,90 (m, 4H), 1,80 – 1,60 (m, 1H), 1,55 – 1,28 (m, 2H), 1,00 – 0,80 (m, 6H), 0,79 – 0,45 (m, 4H).

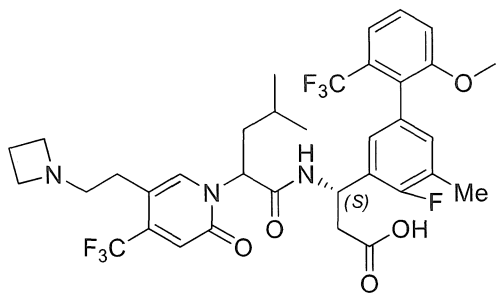
4-15. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BN-P1 và BN-P2)



BN-P1 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 57,7$ Hz, 1H), 4,14 – 3,88 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,78 – 2,52 (m, 4H), 2,02 – 1,75 (m, 8H), 1,46 – 1,28 (m, 1H), 0,98 – 0,76 (m, 6H).

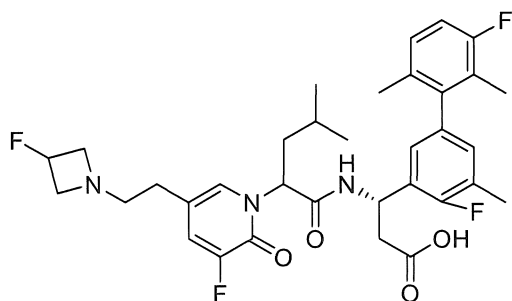
BN-P2 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 57,4$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,76 – 2,35 (m, 4H), 1,96 (d, $J = 13,7$ Hz, 6H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,39 – 1,24 (m, 1H), 0,96 – 0,63 (m, 6H).

4-16. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2'-methoxy-5-metyl-6'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BO-P1 và BO-P2)



BO-P2 ESI 714,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,71 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 3,40 (d, *J* = 25,2 Hz, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 1H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 4,9 Hz, 6H).

4-17. axit (3*S*)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BP-P1 và BP-P2)

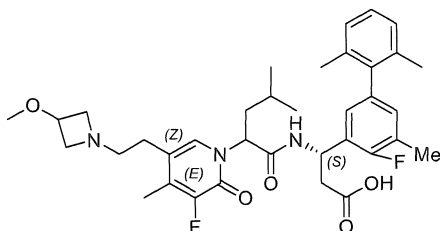


BP-P1 ESI 630,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 1H), 7,01 – 6,76 (m, 3H), 5,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,8 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 43,3 Hz, 2H), 3,76 – 3,45 (m, 2H), 3,09 (d, *J* =

5,7 Hz, 2H), 2,84 – 2,50 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,64 (m, 8H), 1,48 – 1,18 (m, 1H), 1,06 – 0,77 (m, 6H).

BP-P2 ESI 630,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,37 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,9 Hz, 3H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 2,84 – 2,42 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,83 – 1,66 (m, 1H), 1,50 – 1,21 (m, 1H), 0,99 – 0,75 (m, 6H).

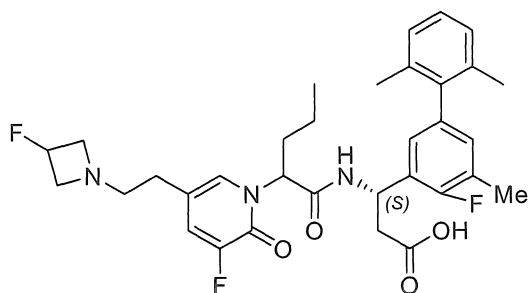
4-18. axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất BQ-P1 và BQ-P2)



BQ-P1 ESI 638,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,64-5,53 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 3H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 5H), 2,83 – 2,67 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 8H), 1,40-1,35 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 6H).

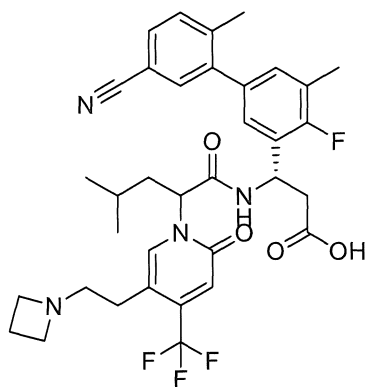
BQ-P2 ESI 638,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,84-6,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,61 – 5,42 (m, 2H), 4,37 – 4,09 (m, 3H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,38-3,22(m,5H), 2,83-2,32(m,4H), 2,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 7H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 0,79-0,78 (m, 6H).

4-19. axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BR-P1 và BR-P2)



BR-P1 ESI 598,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 6,96 – 6,66 (m, 2H), 5,74 – 5,44 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,77 – 3,41 (m, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,47 (m, 4H), 2,38 – 2,22 (m, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,73 (m, 7H), 1,44 – 1,20 (m, 2H), 1,06 – 0,78 (m, 3H).
 BR-P2 ESI 598,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 7,01 (m, 3H), 6,99 – 6,79 (m, 2H), 5,73 – 5,49 (m, 2H), 5,24 (d, *J* = 57,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,75 – 2,48 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,02 (t, *J* = 8,9 Hz, 6H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,35 – 1,12 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

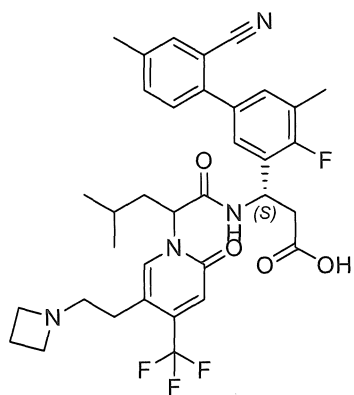
4-20. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(5'-cyano-4-fluoro-2',5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BS-P1 và BS-P2)



BS-P1 ESI 655,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,75 – 5,43 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,78 – 2,61 (m, 2H), 2,52 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

BS-P2 ESI 655,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,42 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,01 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,42 (m, 4H), 2,41 – 2,26 (m, 6H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,55 – 1,29 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

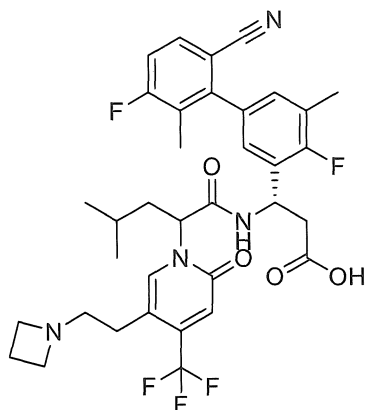
4-21. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyano-4-flo-4',5-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BT-P1 và BT-P2)



BT-P1 ESI 655,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,78 – 5,59 (m, 2H), 3,84 – 3,80 (m, 4H), 3,15 – 3,10 (m, 2H), 2,75 – 2,72 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,34 – 2,30 (m, 5H), 2,06 – 2,01 (m, 2H), 1,40 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,96 (m, 6H).

BT-P2 ESI 655,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,75 – 5,69 (m, 2H), 4,05 – 4,01 (m, 4H), 2,95 – 2,55 (m, 5H), 2,46 – 2,37 (m, 9H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,94 – 0,92 (m, 6H).

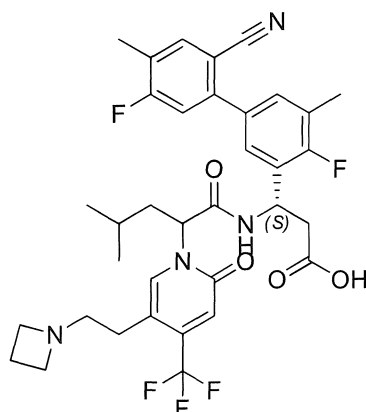
4-22. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(6'-xyano-3',4-diflo-2',5-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BU-P1 và BU-P2)



BU-P1 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,31-7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,80-6,75 (d, *J* = 22,1 Hz, 1H), 5,76-5,62 (m, 2H), 4,02-3,97 (m, 4H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,95 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,25 (m, 5H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,45-1,44 (m, 1H), 0,97-0,96 (m, 6H).

BU-P2 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 – 7,66 (m, 2H), 7,37 – 7,08 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,85 – 5,56 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,43-3,42 (m, 2H), 3,02 – 2,75 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,62 – 2,30 (m, 6H), 2,18 – 1,95 (m, 4H), 1,80 – 1,64 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 0,92-0,91 (m, 6H).

4-23. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyano-4,5'-diflo-4',5'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BV-P1 và BV-P2)

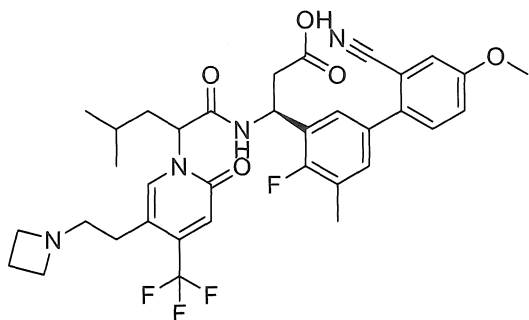


BV-P1 ESI 673,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 – 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,69 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H),

3,96 (s, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,92 – 2,58 (m, 4H), 2,45 – 2,21 (m, 8H), 2,12 – 1,91 (m, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,04 – 0,88 (m, 6H).

BV-P2 ESI 673,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,42 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 2,11 – 1,93 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,51 – 1,30 (m, 1H), 1,05 – 0,85 (m, 6H).

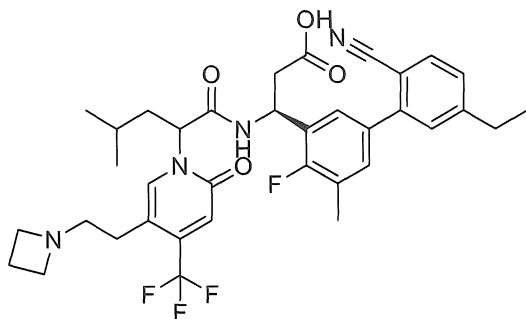
4-24. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyano-4-flo-4'-methoxy-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BW-P1 và BW-P2)



BW-P1 ESI 671,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 52,3 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,98 (m, 6H).

BW-P2 ESI 671,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (ddm, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,93 (m, 6H).

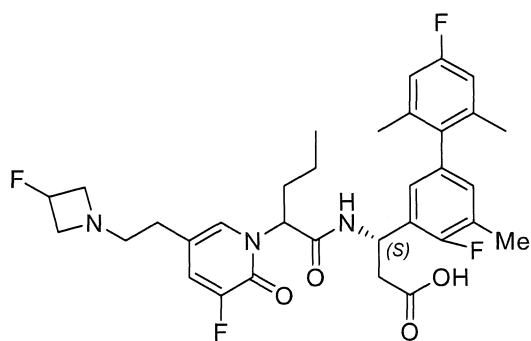
4-25. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyano-5'-etyl-4-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BX-P1 và BX-P2)



BX-P1 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,16 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,82 – 5,48 (m, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 4H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 6H), 2,49 – 2,30 (m, 5H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,52 – 1,21 (m, 4H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

BX-P2 ESI 669,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 – 7,66 (m, 2H), 7,47 – 7,28 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 3,04 – 2,30 (m, 11H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,46 – 1,23 (m, 4H), 1,01 – 0,83 (m, 6H).

4-26. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BY-P1 và BY-P2)

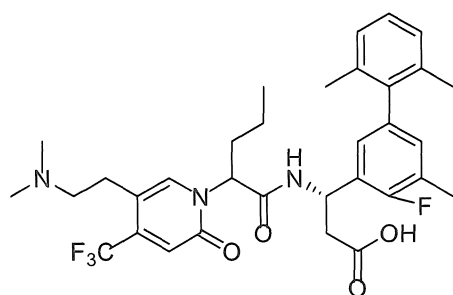


BY-P1 ESI 616,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 6,91 – 6,68 (m, 4H), 5,67 – 5,44 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 35,4 Hz, 2H), 3,83 – 3,54 (m, 2H), 3,20 – 2,99 (m, 2H), 2,82 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,42 – 1,21 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

BY-P2 ESI 616,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 – 7,28 (m, 2H), 7,01 – 6,76 (m, 4H), 5,69 – 5,49 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,13 (m, 2H), 4,02

– 3,74 (m, 2H), 3,37 – 3,20 (m, 2H), 2,81 – 2,43 (m, 4H), 2,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,35 – 1,09 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

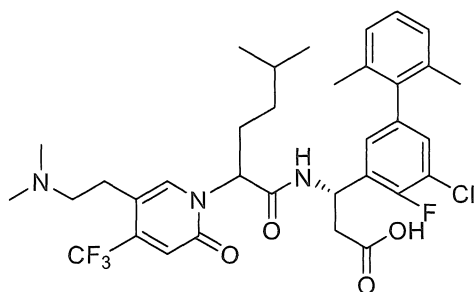
4-27. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình BZ-P1 và BZ-P2)



BZ-P1 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 22,6$ Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,37 – 1,30 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

BZ-P2 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,14 – 7,65 (m, 3H), 6,95 – 6,89 (m, 3H), 5,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 7H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,89 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H).

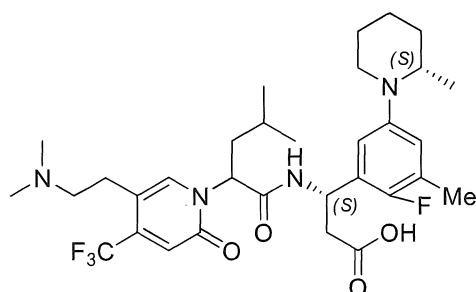
4-28. axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CA-P1 và CA-P2)



CA-P1 ESI 666,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,73 – 2,71 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H).

CA-P2 ESI 666,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,10 – 7,08 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,71 – 5,68 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

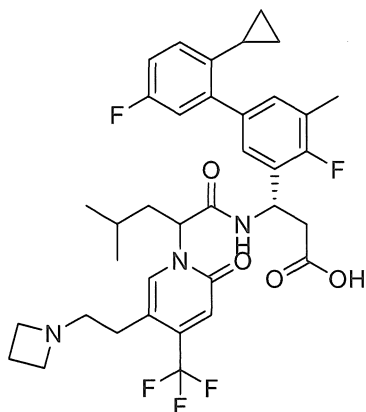
4-29. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2-fluoro-3-methyl-5-((*S*)-2-methylpiperidin-1-yl)phenyl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CB-P1 và CB-P2)



CB-P1 ESI 625,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 3H), 5,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,13 – 2,82 (m, 6H), 2,77 – 2,62 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,36 (m, 7H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

CB-P2 ESI 625,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,01 – 6,78 (m, 3H), 5,74 – 5,55 (m, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,62 – 2,42 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,04 – 1,35 (m, 9H), 0,99 – 0,86 (m, 9H).

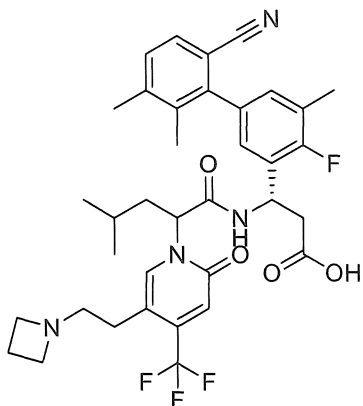
4-30. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyclopropyl-4,5'-diflo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CC-P1 và CC-P2)



CC-P1 ESI 674,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,03 – 6,98 (m, 2H), 6,89 – 6,82 (m, 2H), 5,73 – 5,56 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 2H), 2,87 – 2,84 (m, 2H), 2,76 – 2,75 (m, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,16 – 1,39 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H), 0,79 – 0,74 (m, 2H), 0,57 – 0,53 (m, 2H).

CC-P2 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,05 – 6,91 (m, 4H), 5,77 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 4H), 2,35 (t, *J* = 8,8 Hz, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,42 – 1,38 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H), 0,84 – 0,79 (m, 2H), 0,63 – 0,59 (m, 2H).

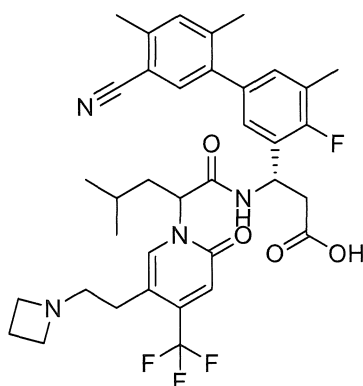
4-31. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(6'-xyano-4-flo-2',3',5-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CD-P1 và CD-P2)



CD-P1 ESI 669,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,27 (m, 2H), 7,16 – 6,95 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 35,8 Hz, 1H), 5,80 – 5,43 (m, 2H), 4,11 – 3,86 (m, 4H), 3,31 – 3,15 (m, 2H), 2,94 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,24 (m, 8H), 2,15 – 1,89 (m, 5H), 1,56 – 1,38 (m, 1H), 1,09 – 0,83 (m, 6H).

CD-P2 ESI 669,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,90 – 5,53 (m, 2H), 4,32 – 3,89 (m, 4H), 3,54 – 3,33 (m, 2H), 3,11 – 2,29 (m, 12H), 2,07 – 1,92 (m, 4H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 0,97 – 0,81 (m, 6H).

4-32. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5'-xyano-4-flo-2',4',5-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CE-P1 và CE-P2)

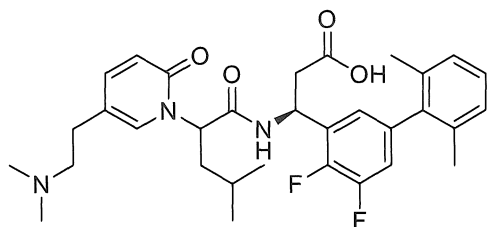


CE-P1 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 40,1 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,74 – 5,22 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 2,66 (dt, *J* = 11,9, 7,1 Hz, 4H), 2,49 – 2,19 (m, 5H), 2,15 (d,

$J = 20,6$ Hz, 6H), 1,90 (m, $J = 13,4$, 6,1 Hz, 2H), 1,47 – 1,10 (m, 1H), 0,83 (t, $J = 6,2$ Hz, 6H).

CE-P2 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 42,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,92 – 5,45 (m, 2H), 4,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,40 (d, $J = 16,8$ Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 1H), 2,52 – 2,41 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 6H), 2,12 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,53 (m, 1H), 1,53 – 1,20 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H).

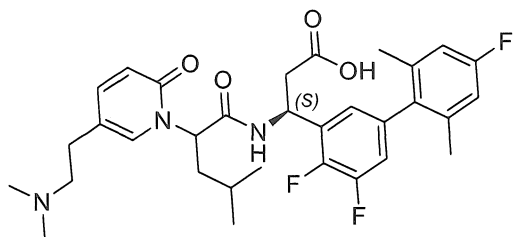
4-33. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CF-P1 và CF-P2)



CF-P1 ESI 568,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 5,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,32 – 3,19 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 8H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

CF-P2 ESI 568,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 7H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 7H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 6H).

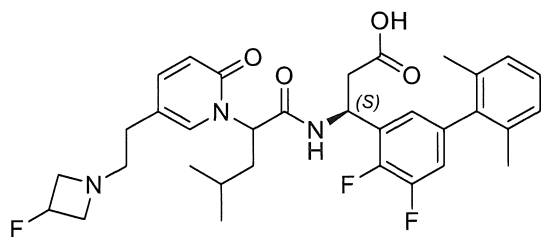
4-34. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CG-P1 và CG-P2)



CG-P1 ESI 586,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 8H), 1,44 (s, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

CG-P2 ESI 586,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 7H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 7H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 6H).

4-35. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CH-P1 và CH-P2)

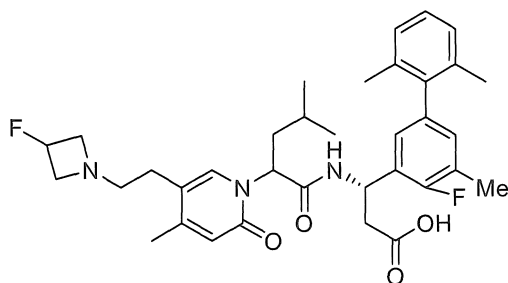


CH-P1 ESI 598,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,31 – 5,14 (m, 1H), 4,17 – 3,96 (m, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 8H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

CH-P2 ESI 598,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 1H),

6,92 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 6H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,91 (t, $J = 6,1$ Hz, 6H).

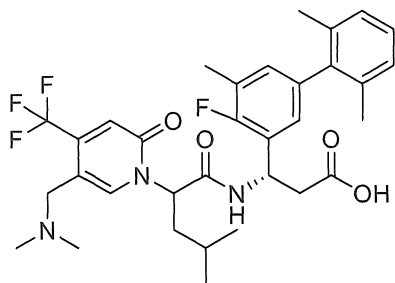
4-36. axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CI-P1 và CI-P2)



CI-P1 ESI 608,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,47HCOOH), 7,54 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,86 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

CI-P2 ESI 608,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,23HCOOH), 7,46 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,75 – 5,54 (m, 2H), 5,34 (d, $J = 57,3$ Hz, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 – 1,85 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,91 – 0,87 (m, 6H).

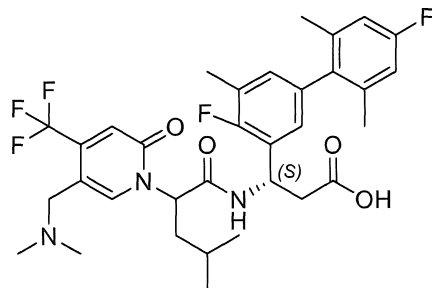
4-37. axit (3*S*)-3-(2-(5-((dimetylaminometyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CJ-P1 và CJ-P2)



CJ-P1 ESI 618,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 6H).

CJ-P2 ESI 618,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 5,81 – 5,70 (m, 1H), 5,63 – 5,46 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,55 (m, 8H), 2,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

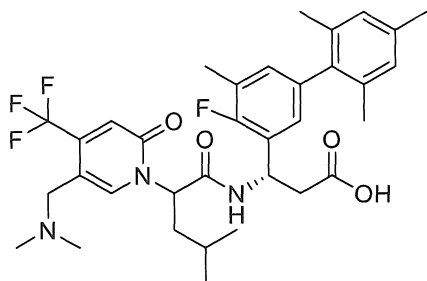
4-38. axit (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CK-P1 và CK-P2)



CK-P1 ESI 636,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 5H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

CK-P2 ESI 636,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 7H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,80 (m, 6H).

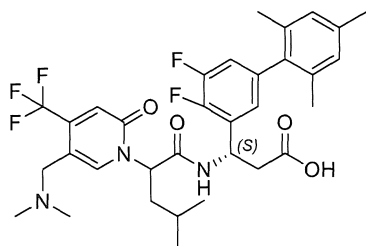
4-39. axit (3*S*)-3-(2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CL-P1 và CL-P2)



CL-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 2,03 – 1,89 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

CL-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 5H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,81 – 2,52 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 6H), 1,97 (t, *J* = 9,1 Hz, 7H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

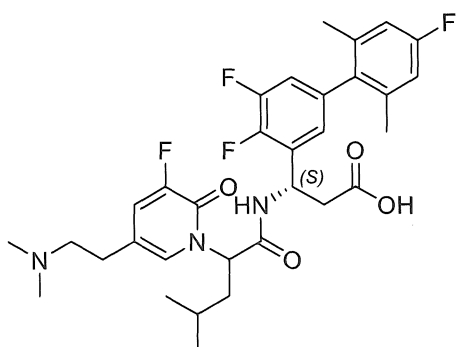
4-40. axit (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-((dimethylamino)methyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CM-P1 và CM-P2)



CM-P1 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 6H).

CM-P2 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 5H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

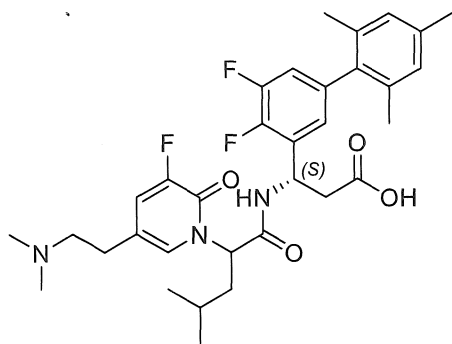
4-41. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CN-P1 và CN-P2)



CN-P1 ESI 604,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 4H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 6H).

CN-P2 ESI 604,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 7H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 7H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,47 – 1,31 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

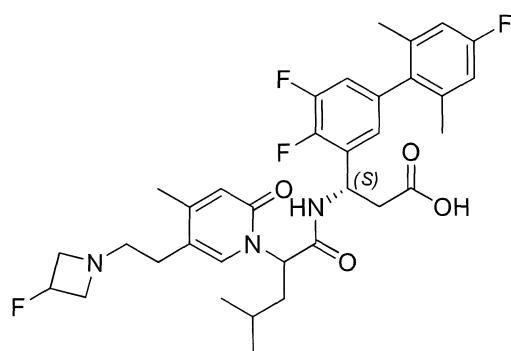
4-42. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CO-P1 và CO-P2)



CO-P1 ESI 600,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 9H), 1,46-1,40 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 6H).

CO-P2 ESI 600,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 4H), 5,57 – 5,42 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 7H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 7H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,81-0,79 (m, 6H).

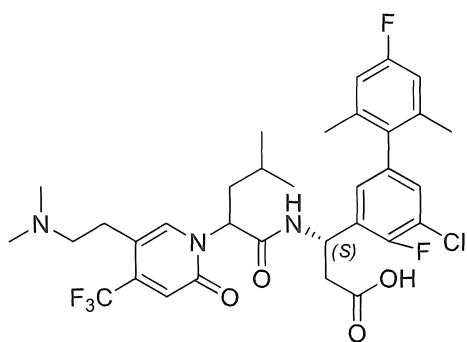
4-43. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CP-P1 và CP-P2)



CP-P1 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 2H), 5,40 – 5,10 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,86 – 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,84 (m, 6H).

CP-P2 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 – 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

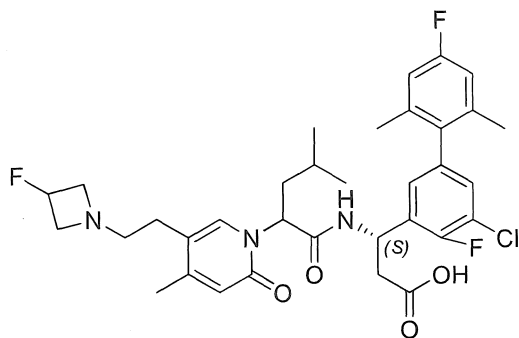
4-44. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CQ-P1 và CQ-P2)



CQ-P1 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

CQ-P2 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

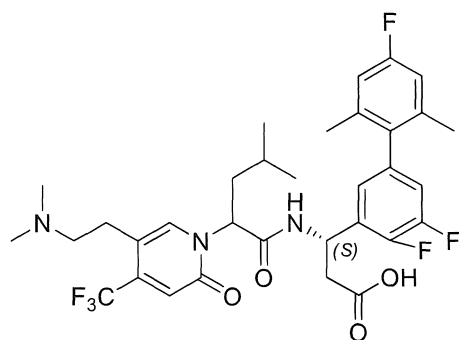
4-45. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CR-P1 và CR-P2)



CR-P1 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 5H), 1,89 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

CR-P2 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 2H), 5,43 – 5,25 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,39 – 3,36 (m, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,52 – 2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

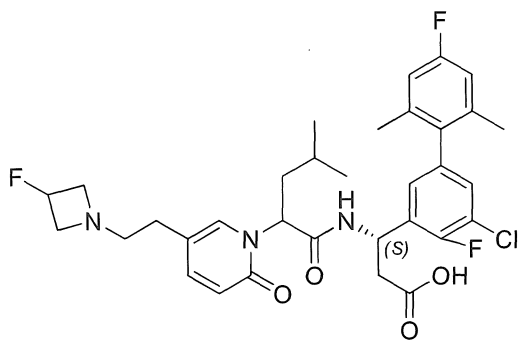
4-46. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CS-P1 và CS-P2)



CS-P1 ESI 654,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 6H).

CS-P2 ESI 654,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

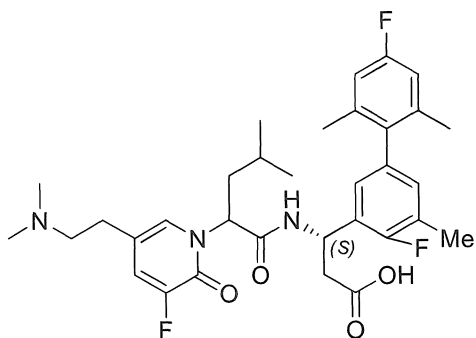
4-47. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CT-P1 và CT-P2)



CT-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,38 – 5,16 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

CT-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,71 – 5,57 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 59,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 52,7 Hz, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

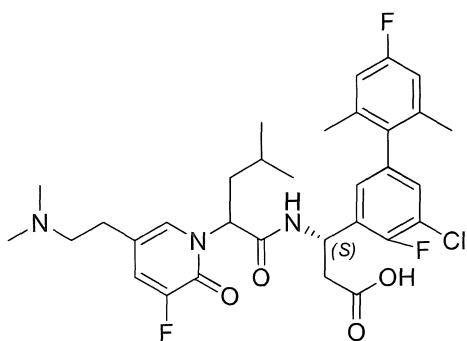
4-48. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CU-P1 và CU-P2)



CU-P1 ESI 600,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

CU-P2 ESI 600,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 7H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 7H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 6H).

4-49. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CV-P1 và CV-P2)

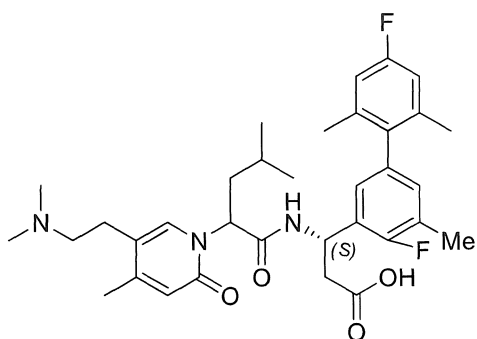


CV-P1 ESI 620,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,81

(m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,78 (m, 8H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

CV-P2 ESI 620,2 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,67 – 5,63 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 1,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,74 (m, 6H).

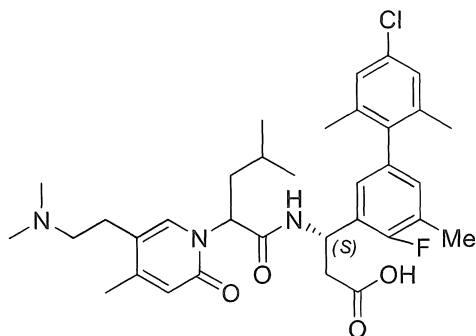
4-50. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CW-P1 và CW-P2)



CW-P1 ESI 596,3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,07 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 6H).

CW-P2 ESI 596,3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,71 – 5,53 (m, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 6H), 2,05 – 1,89 (m, 7H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 5,2$ Hz, 6H).

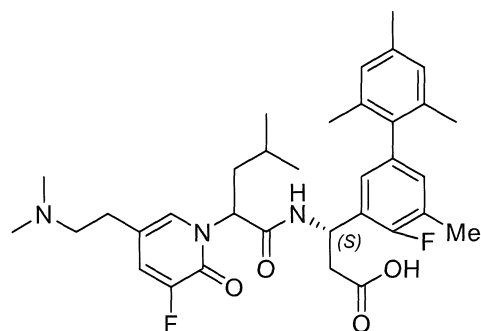
4-51. axit (3*S*)-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CX-P1 và CX-P2)



CX-P1 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 13,0 Hz, 6H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 6H).

CX-P2 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 – 5,54 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,76 (m, 8H), 2,64 – 2,42 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 6H), 2,03 – 1,90 (m, 7H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

4-52. axit. (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CY-P1 và CY-P2)

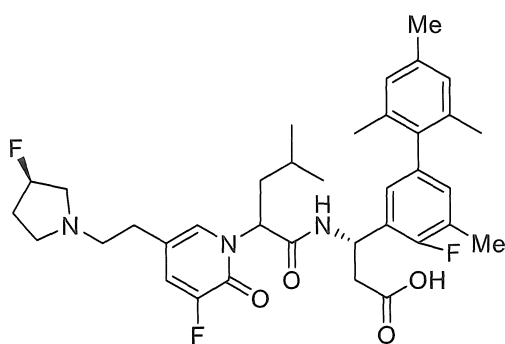


CY-P1 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,96 – 6,64 (m, 4H), 5,76 – 5,58 (m, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 8H), 2,41 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 (m, *J* = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 0,93 (m, *J* = 17,3, 6,6 Hz, 6H).

CY-P2 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,89 (m, *J* = 7,0, 4,6 Hz, 4H), 5,62 (m, *J* = 14,0, 9,4, 5,4 Hz, 2H),

3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,93 (m, $J = 9,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 7H), 2,59 (m, $J = 14,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,44 (m, $J = 14,8, 10,1$ Hz, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,91 (m, 7H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,22 (m, 1H), 0,91 (m, $J = 6,6, 3,1$ Hz, 6H).

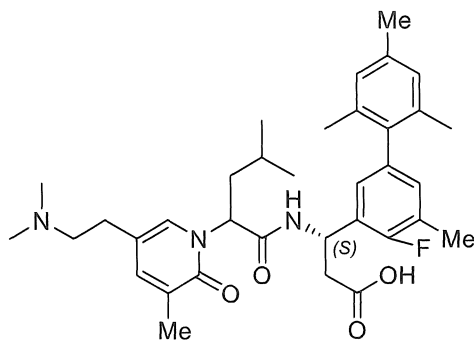
4-53. axit (3S)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình CZ-P1 và CZ-P2)



CZ-P1 ESI 640,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (d, $J = 53,7$ Hz, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,56 (m, 4H), 2,41 – 2,13 (m, 9H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 1H), 1,05 – 0,80 (m, 6H).

CZ-P2 ESI 640,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 5,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,61 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, $J = 54,6$ Hz, 1H), 3,73 – 3,38 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,19 (m, 6H), 2,07 – 1,88 (m, 7H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,51 – 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

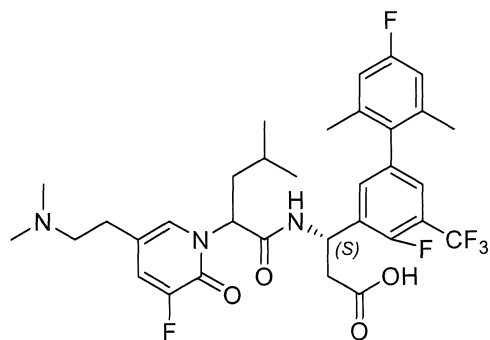
4-54. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-3-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DA-P1 và DA-P2)



DA-P1 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,35(s, 1H), 7,32(s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,51-2,35 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,97 – 1,74 (m, 11H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 6H).

DA-P2 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,85 – 2,61 (m, 8H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 – 1,67 (m, 11H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 6H).

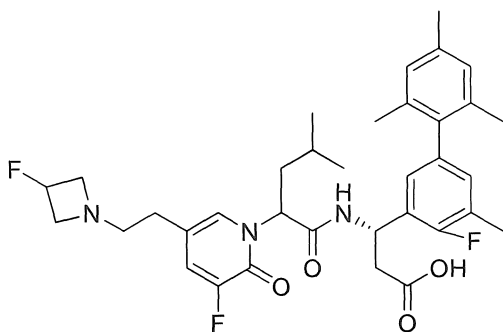
4-55. axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DB-P1 và DB-P2)



DB-P1 ESI 654,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,11 – 0,79 (m, 6H).

DB-P2 ESI 654,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,43 (m, 2H), 3,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 2,74 – 2,54 (m, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 1,93 (m, 6H), 1,93 – 1,72 (m, 1H), 1,52 – 1,27 (m, 1H), 0,92 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

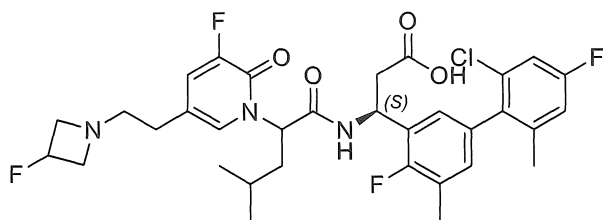
4-56. axit (3S)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DC-P1 và DC-P2)



DC-P1 ESI 626,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,78 – 2,56 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,00 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 6H).

DC-P2 ESI 626,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 4H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 5,42 – 5,20 (m, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 6H), 2,01 – 1,91 (m, 7H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,85 (m, 6H).

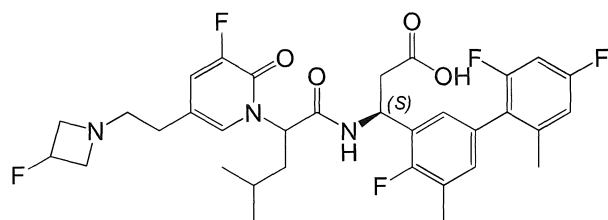
4-57. axit (3S)-3-(2'-clo-4,4'-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DD-P1 và DD-P2)



DD-P1 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 5,72 – 5,67 (m, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 5,32 – 5,09 (m, 1H), 4,15 – 3,65 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,78 – 2,60 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

DD-P2 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 5,73 – 5,61 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,80 – 2,47 (m, 4H), 2,34 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

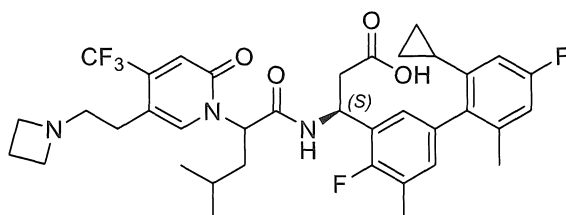
4-58. axit (3*S*)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2',4',4'-trifluoro-5,6'-dimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DE-P1 và DE-P2)



DE-P1 ESI 634,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,85 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,30 – 5,08 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).
DE-P2 ESI 634,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 5,39 – 5,24 (m, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,34 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,16

(s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93– 0,91(m, 6H).

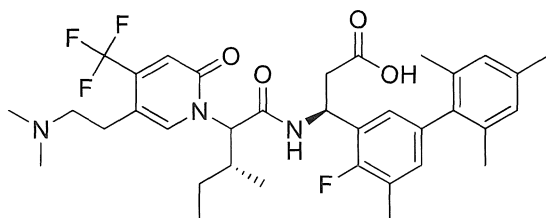
4-59. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpanamido)-3-(2'-xyclopropyl-4,4'-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DF-P1 và DF-P2)



DF-P1 ESI 688,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 19,9, 7,2 Hz, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,23 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,33 (m, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 2H), 3,13 (m, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 – 2,58 (m, 2H), 2,51 – 2,21 (m, 5H), 2,01 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,07 – 0,85 (m, 6H), 0,75 (m, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 0,66 – 0,43 (m, 3H).

DF-P2 ESI 688,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,94 (m, *J* = 46,9, 28,6, 8,1 Hz, 4H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,78 (m, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,13 (m, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,05 – 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (m, *J* = 14,0, 7,3 Hz, 2H), 0,60 (m, *J* = 6,4, 5,0 Hz, 2H).

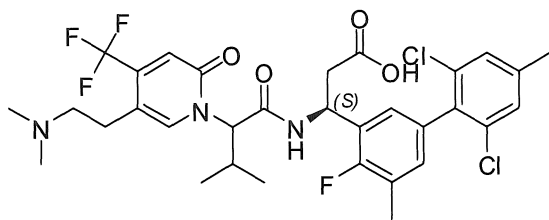
4-60. axit (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-metylpanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DG-P1 và DG-P2)



DG-P1 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,65 – 5,53 (m, 1H), 5,33 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,05 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,62 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 8H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

DG-P2 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 5H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 5,21 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,14 – 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,22 – 2,06 (m, H), 1,84 (d, J = 3,6 Hz, 4H), 1,32 – 0,99 (m, 3H), 0,93 – 0,61 (m, 7H).

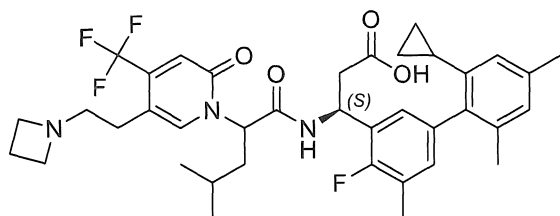
4-61. axit (3S)-3-(2',6'-diclo-4'-flo-4',5-dimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-metylbutanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DH-P1 và DH-P2)



DH-P1 ESI 672,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,29 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,78 – 2,61 (m, 8H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

DH-P2 ESI 672,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,61 – 2,50 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 4H), 2,31 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

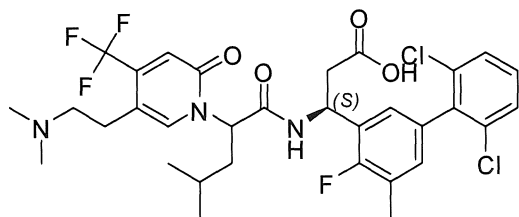
4-62. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DI-P1 và DI-P2)



DI-P1 ESI 684,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 3,97 – 3,94 (m, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H), 0,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,59 – 0,44 (m, 3H).

DI-P2 ESI 684,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,64 – 5,59 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 4H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 4H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 – 0,66 (m, 2H), 0,58 – 0,55 (m, 2H).

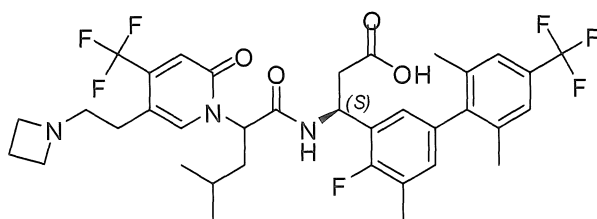
4-63. axit (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DJ-P1 và DJ-P2)



DJ-P1 ESI 672,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,94 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 8H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

DJ-P2 ESI 672,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7,91 – 5,88 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 6H).

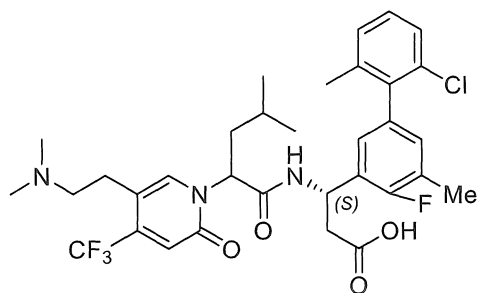
4-64. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DK-P1 và DK-P2)



DK-P1 ESI 712,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 3,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,30 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H),), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

DK-P2 ESI 712,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,35 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,89 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

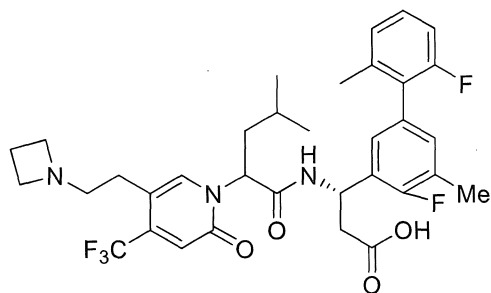
4-65. axit (3S)-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DL-P1 và DL-P2)



DL-P1 ESI 652,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (m, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,68 (m, *J* = 30,2, 23,4 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 50,0 Hz, 4H), 2,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,96 (m, *J* = 12,9, 6,6, 2,5 Hz, 6H).

DL-P2 ESI 652,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 3H), 7,11 – 6,51 (m, 3H), 5,69 (m, *J* = 21,6, 10,6, 4,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,88 – 2,53 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 0,89 (m, *J* = 6,4, 4,6 Hz, 6H).

4-66. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DM-P1 và DM-P2)

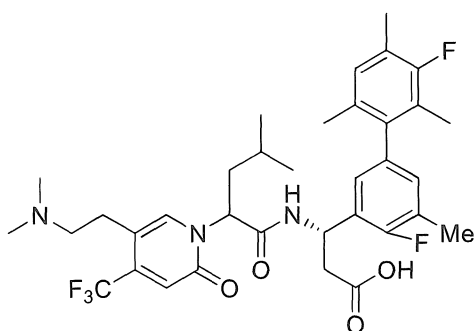


DM-P1 ESI 648,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

DM-P2 ESI 648,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 5,64

(t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,94 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 3H), 2,35 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

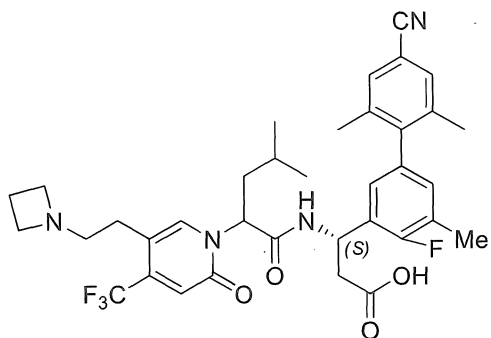
4-67. axit (3*S*)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DN-P1 và DN-P2)



DN-P1 ESI 664,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 4H), 5,78 – 5,58 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 7H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H).

DN-P2 ESI 664,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,99 – 6,68 (m, 4H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,83 – 2,54 (m, 8H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,13 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, $J = 14,7$ Hz, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,06 – 0,84 (m, 6H).

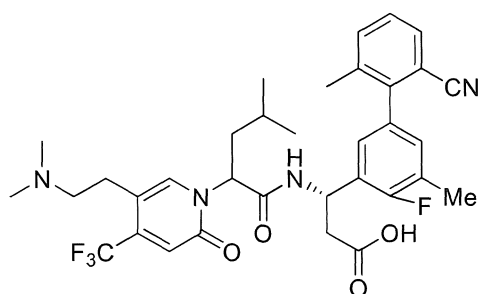
4-68. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DO-P1 và DO-P2)



DO-P1 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,31 – 3,27 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 8H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,80 (m, 6H).

DO-P2 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,39 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,89 (m, 7H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

4-69. axit (3S)-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DP-P1 và DP-P2)

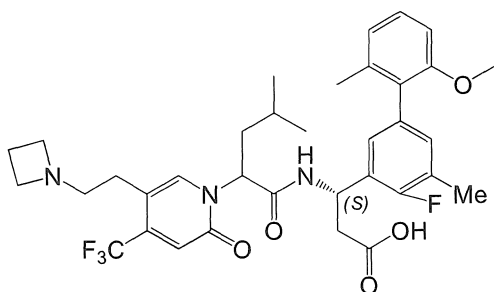


DP-P1 ESI 643,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

DP-P1 ESI 643,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,77 – 5,59 (m, 2H),

3,23 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

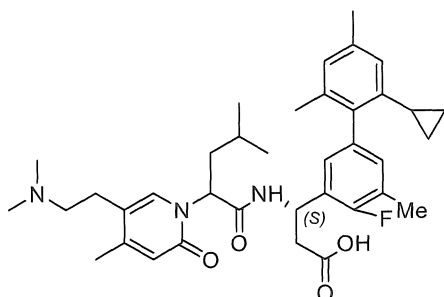
4-70. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DQ-P1 và DQ-P2)



DQ-P1 ESI 660,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 5H), 5,70 – 5,62 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

DQ-P2 ESI 660,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 5H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,97 – 2,91 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,66 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 3H), 2,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

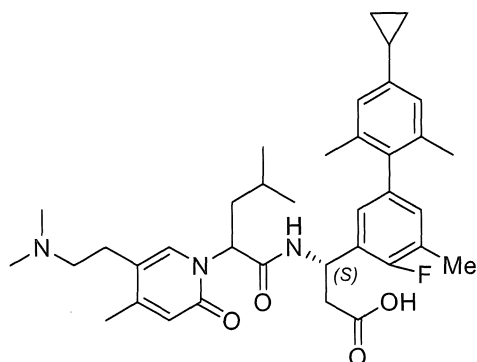
4-71. axit (3*S*)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DR-P1 và DR-P2)



DR-P1 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 13,3 Hz, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 5H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 6H), 0,72 – 0,67 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,48 (m, 2H).

DR-P2 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,65 – 5,56 (m, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,246 (m, 9H), 1,99 – 1,92 (m, 4H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 6H), 0,68 – 0,63 (m, 2H), 0,58 – 0,51 (m, 2H).

4-72. axit (3S)-3-(4'-cyclopropyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DS-P1 và DS-P2)

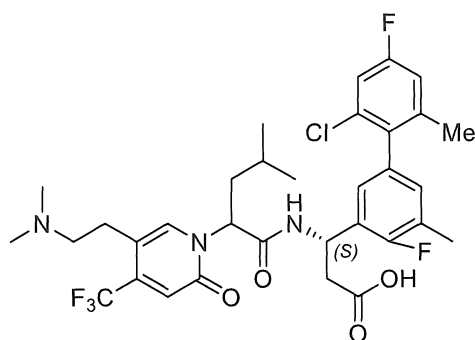


DS-P1 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,48–5,46 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,15–2,95 (m, 2H), 2,78–2,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 25,4 Hz, 6H), 2,58 –

2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13(s, 3H), 1,95 – 1,73 (m, 5H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,86 – 0,73 (m, 6H), 0,62 – 0,32 (m, 4H).

DS-P2 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43(s, 1H), 7,40(s, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 8H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 9H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,39 – 1,16 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 6H), 0,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H).

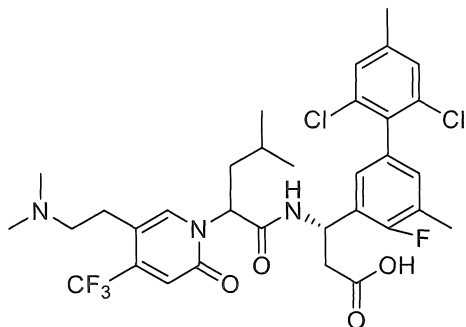
4-73. axit (3*S*)-3-(2'-clo-4,4'-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DT-P1 và DT-P2)



DT-P1 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 4H), 2,76 – 2,66 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

DT-P2 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,03 – 2,99 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 2,67 – 2,49 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

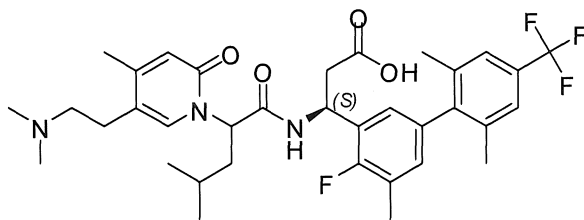
4-74. axit (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4'-flo-4',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DU-P1 và DU-P2)



DU-P1 ESI 686,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 6H).

DU-P2 ESI 686,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

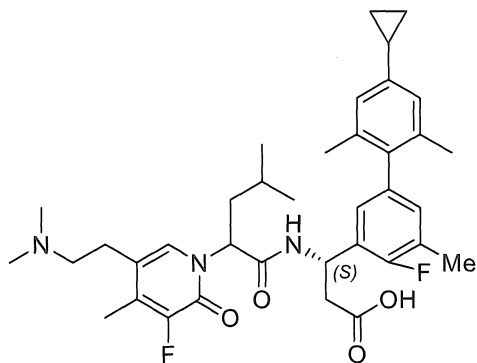
4-75. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DV-P1 và DV-P2)



DV-P1 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

DV-P2 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,63 – 5,60 (m, 1H), 5,58 – 5,56 (m, 1H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 3,19 (m, 1H), 2,95 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,34 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,89 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

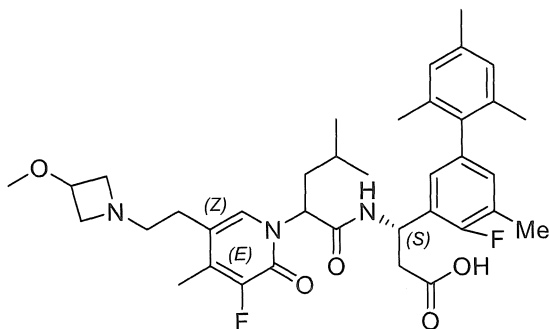
4-76. axit (3S)-3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamin)etyl)-3-flo-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DW-P1 và DW-P2)



DW-P1 ESI 636,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 3H), 6,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,30 – 2,25 (m, 9H), 1,99 – 1,88 (m, 5H), 1,46 – 1,39 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,72 – 0,43 (m, 4H).

DW-P2 ESI 636,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 – 5,52 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67 – 2,38 (m, 2H), 2,32 – 2,25 (m, 9H), 2,00 – 1,98 (m, 4H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,26 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,70 – 0,48 (m, 4H).

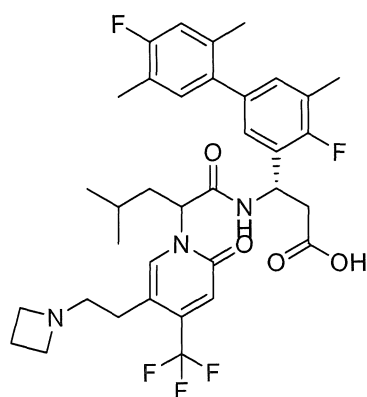
4-77. axit (3S)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DX-P1 và DX-P2)



DX-P1 ESI 652,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 4H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,14-3,93 (m, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 5H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 2,12 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,88 – 1,74 (m, 8H), 1,29-1,25 (m, 1H), 0,83-0,78 (m, 6H).

DX-P2 ESI 652,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 4H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 5H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 6H), 2,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 8H), 1,68 – 1,51 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H), 0,79-0,74 (m, 6H).

4-78. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,5'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DY-P1 và DY-P2)

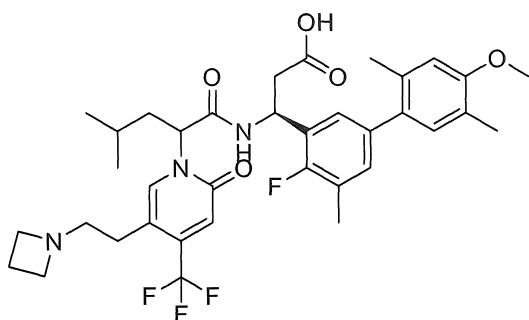


DY-P1 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,8 Hz,

2H), 2,42 - 2,39 (m, 2H), 2,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 - 2,19 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 6H).

DY-P2 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,64 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,82 - 2,80 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H).

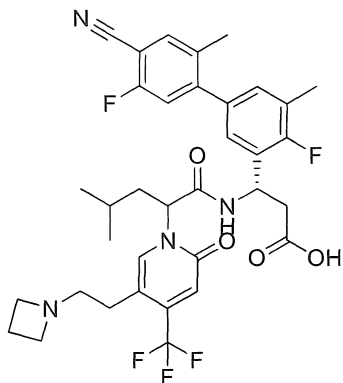
4-79. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flu-4'-methoxy-2',5,5'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình DZ-P1 và DZ-P2)



DZ-P1 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,59 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 8,2$ Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,71 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 6H).

DZ-P2 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 - 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,20 (d, $J = 19,2$ Hz, 6H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H).

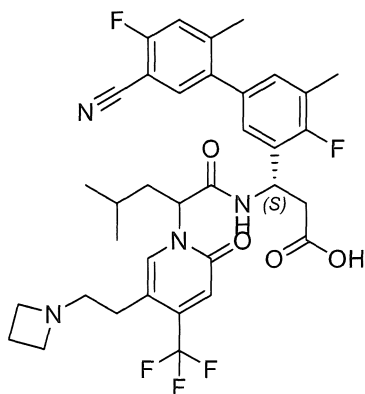
4-80. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyano-4,5'-diflo-2',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EA-P1 và EA-P2)



EA-P1 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

EA-P2 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 – 5,55 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,04 – 2,77 (m, 2H), 2,72 – 2,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,53 – 1,29 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

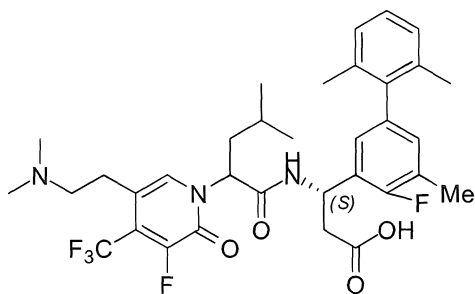
4-81. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5'-xyano-4,4'-diflo-2',5-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EB-P1 và EB-P2)



EB-P1 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,65 – 5,55 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

EB-P2 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

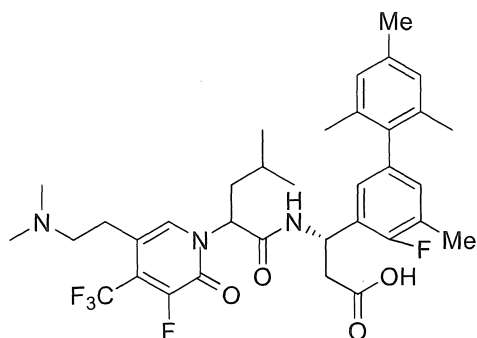
4-82. axít (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi phenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EC-P1 và EC-P2)



EC-P1 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,54 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

EC-P2 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,52 -2,48(m, 1H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

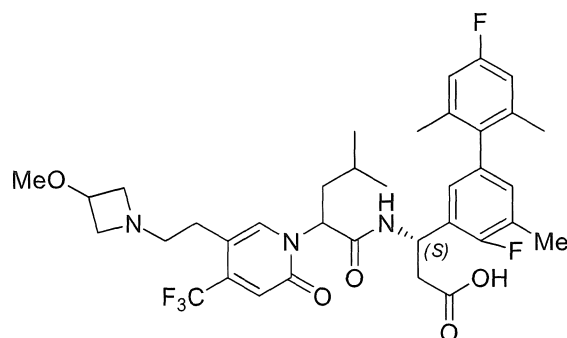
4-83. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình ED-P1 và ED-P2)



ED-P1 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H).

ED-P2 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (qd, *J* = 13,0, 6,1 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 6H).

4-84. axit (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EE-P1 và EE-P2)

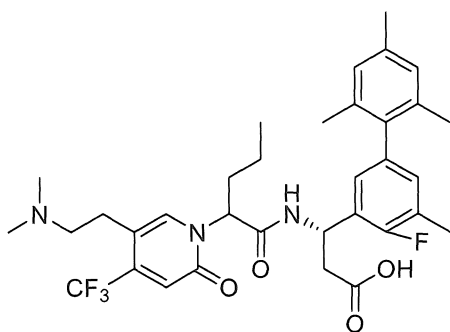


EE-P1 ESI 692,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,68 (m, 5H), 5,75 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14

(t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,87 – 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 1H), 1,07 – 0,87 (m, 6H).

EE-P2 ESI 692,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,04 – 6,78 (m, 5H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,49 – 4,21 (m, 3H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 5H), 3,03 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 0,99 – 0,83 (m, 6H).

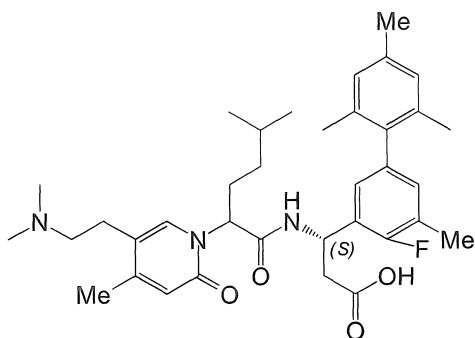
4-85. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EF-P1 và EF-P2)



EF-P1 ESI 632,2(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 3,11 – 2,85 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 7H), 2,32 – 2,22 (m, 6H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

EF-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 5H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (d, $J = 9,7$ Hz, 6H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,39 – 1,02 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

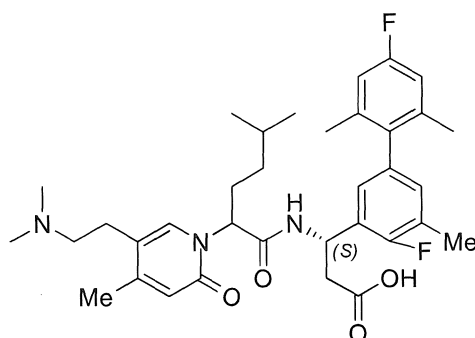
4-86. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EF2-P1 và EF2-P2)



EF2-P1 ESI 606,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,37 (s, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

EF2-P2 ESI 606,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,63 (m, 1H), 5,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,15 – 1,11 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

4-87. axit (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EG-P1 và EG-P2)

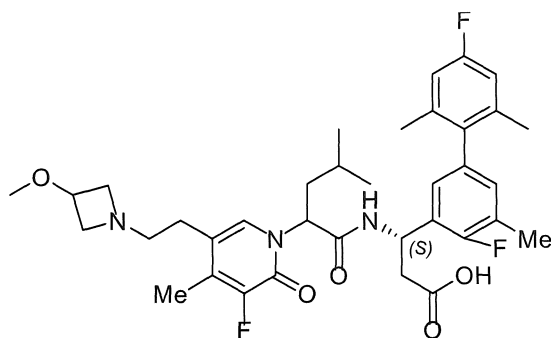


EG-P1 ESI 610,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 6,84 (t, J = 9,1 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (d, J = 14,1 Hz, 6H), 2,22

– 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

EG-P2 ESI 610,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

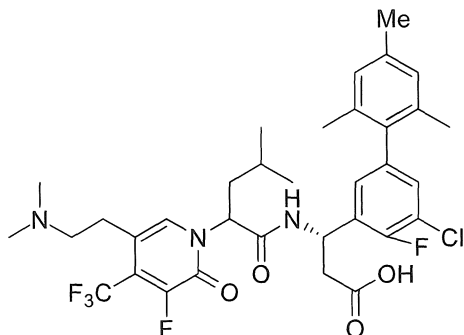
4-88. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpropanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EH-P1 và EH-P2)



EH-P1 ESI 656,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,47 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,37 – 2,16 (m, 6H), 2,06 – 1,82 (m, 8H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

EH-P2 ESI 656,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 5,72 – 5,58 (m, 2H), 4,39 – 4,14 (m, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 5H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 7H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,344 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

4-89. axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetylbi phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl amino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EI-P1 và EI-P2)

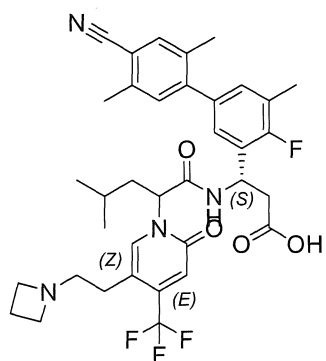


EI-P1 ESI 684,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 7H), 1,74 – 1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H).

EI-P2 ESI 684,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,44–1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

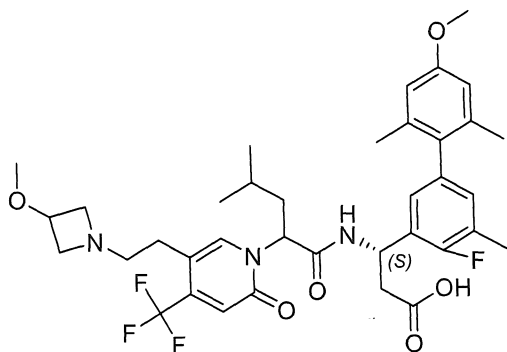
4-90. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanamido)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,5'-trimetyl-[1,1'-bi phenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EJ-P1 và EJ-P2)



EJ-P1 ESI 669,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 – 5,40 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,33 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 6H).

EJ-P2 ESI 669,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 2,86 – 2,64 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 6H), 2,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 6H).

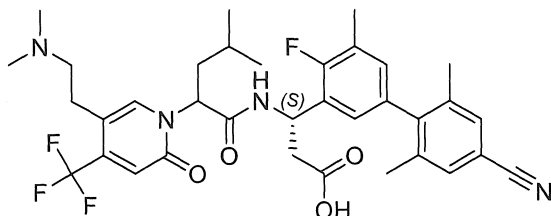
4-91. axit (3*S*)-3-(4-flu-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EK-P1 và EK-P2)



EK-P1 ESI 704,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

EK-P2 ESI 704,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 3H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 5H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 7H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

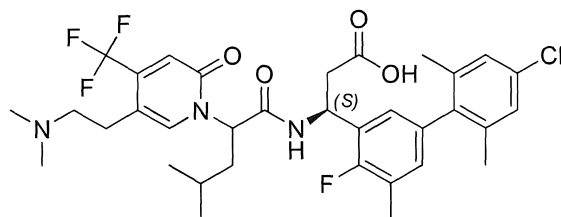
4-92. axit (3*S*)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EL-P1 và EL-P2)



EL-P1 ESI 657,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 2,79 – 2,57 (m, 8H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

EL-P2 ESI 657,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,02 – 6,74 (m, 3H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,70 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,14 – 1,86 (m, 7H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

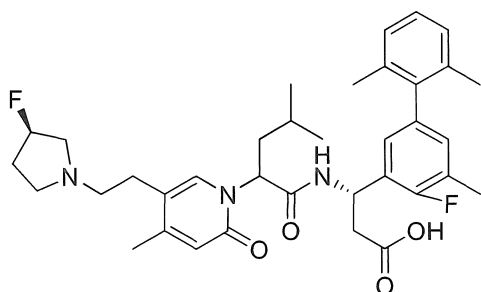
4-93. axit (3*S*)-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EM-P1 và EM-P2)



EM-P1 ESI 666,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 24,1 Hz, 2H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 – 5,48 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,58 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 6H).

EM-P2 ESI 666,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,98 (d, 7H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

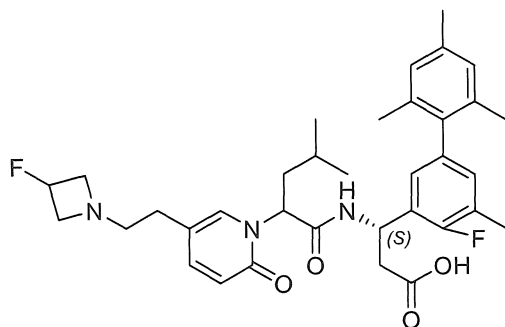
4-94. axit ((3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EN-P1 và EN-P2)



EN-P1 ESI 622,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,34 – 5,15 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 4H), 2,36 – 2,09 (m, 8H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

EN-P2 ESI 622,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 5,41 – 5,24 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 – 2,49 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 8H), 2,10 – 1,89 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

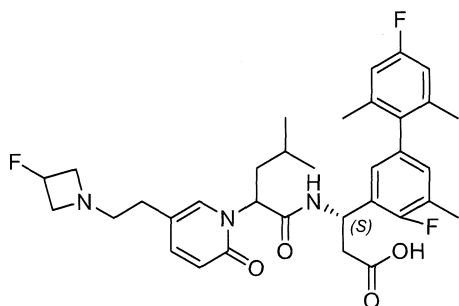
4-95. axit (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EO-P1 và EO-P2)



EO-P1 ESI 608,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,74 – 5,46 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 57,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 1,96 (d, *J* = 12,7 Hz, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 6H).

EO-P2 ESI 608,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 6,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,26 (m, 2H), 4,14 – 3,87 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,85 – 2,44 (m, 4H), 2,35 – 2,17 (m, 6H), 2,04 – 1,86 (m, 7H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

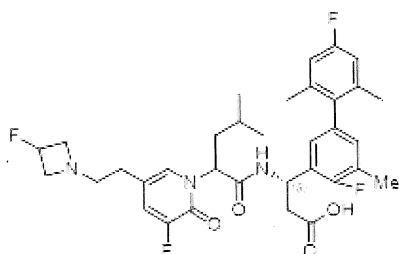
4-96. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EP-P1 và EP-P2)



EP-P1 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Hz, 1H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 6H).

EP-P2 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,41 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Hz, 1H), 4,39 – 4,14 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 2,67 – 2,48 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 7H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

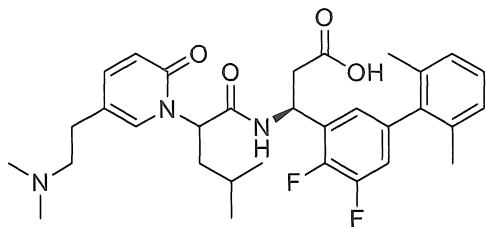
4-97. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EQ-P1 và EQ-P2)



EQ-P1 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,77 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 3H), 5,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 6H).

EQ-P2 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 2H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,64 – 2,35 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,82 (m, 7H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 0,83 – 0,78 (m, 6H).

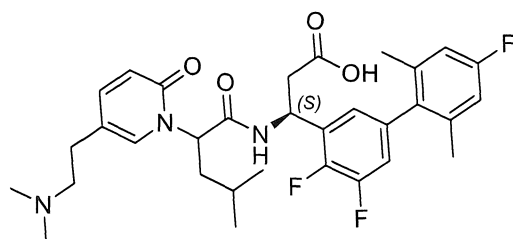
4-98. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình ER-P1 và ER-P2)



ER-P1 ESI 568,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,19 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 8H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

ER-P2 ESI 568,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 7H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 7H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 6H).

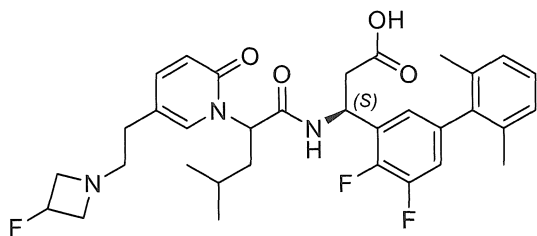
4-99. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình ES-P1 và ES-P2)



ES-P1 ESI 586,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 8H), 1,44 (s, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

ES-P2 ESI 586,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 7H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 7H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 6H).

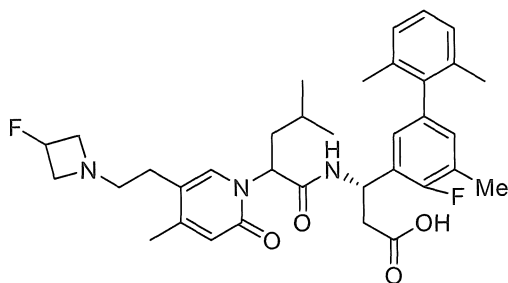
4-100. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình ET-P1 và ET-P2)



ET-P1 ESI 598,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,31 – 5,14 (m, 1H), 4,17 – 3,96 (m, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 8H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

ET-P2 ESI 598,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

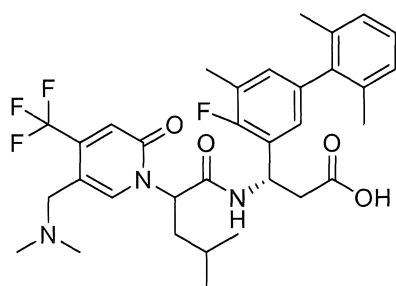
4-101. axit (3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EU-P1 và EU-P2)



EU-P1 ESI 608,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,47HCOOH), 7,54 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,86 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

EU-P2 ESI 608,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,23HCOOH), 7,46 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,75 – 5,54 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 – 1,85 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,91 – 0,87 (m, 6H).

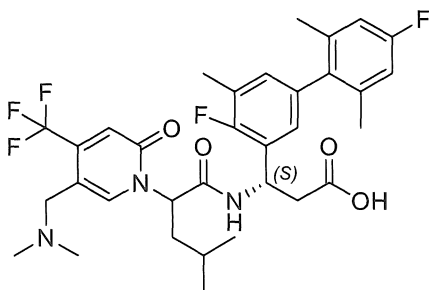
4-102. axit (3*S*)-3-(2-(5-((dimethylamino)metyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluor-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EV-P1 và EV-P2)



EV-P1 ESI 618,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 6H).

EV-P2 ESI 618,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 5,81 – 5,70 (m, 1H), 5,63 – 5,46 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,55 (m, 8H), 2,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

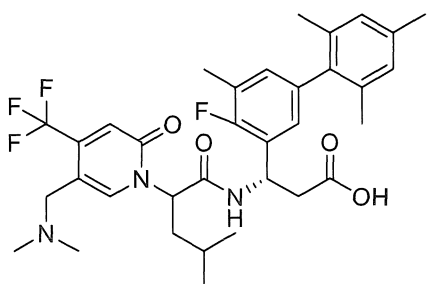
4-103. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-((dimetylamino)metyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EW-P1 và EW-P2)



EW-P1 ESI 636,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 5H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

EW-P2 ESI 636,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 7H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,80 (m, 6H).

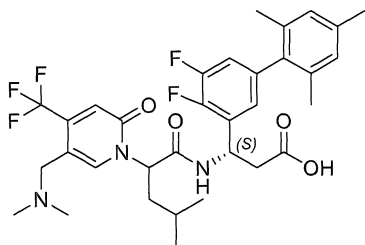
4-104. axit (3*S*)-3-(2-(5-((dimetylamino)metyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EX-P1 và EX-P2)



EX-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 2,03 – 1,89 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

EX-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 5H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,81 – 2,52 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 6H), 1,97 (t, *J* = 9,1 Hz, 7H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

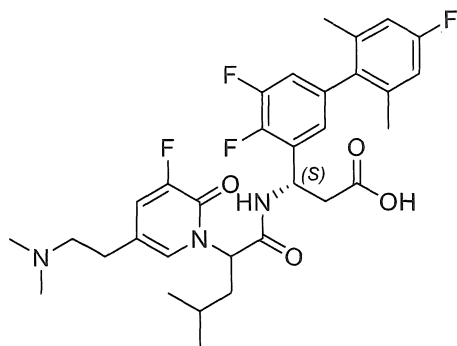
4-105. axit (3*S*)-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-((dimetyl-amino)metyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentan-amido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EY-P1 và EY-P2)



EY-P1 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 6H).

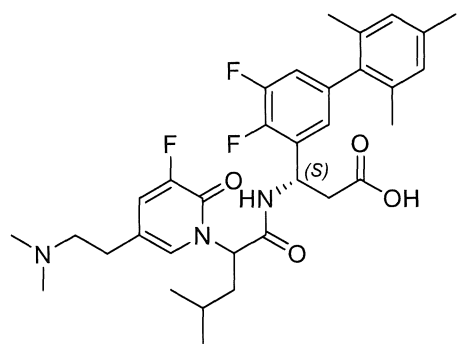
EY-P2 ESI 636,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 5H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

4-106. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentan-amido)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình EZ-P1 và EZ-P2)



EZ-P1 ESI 604,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 4H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 6H).
 EZ-P2 ESI 604,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 7H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 7H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,47 – 1,31 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

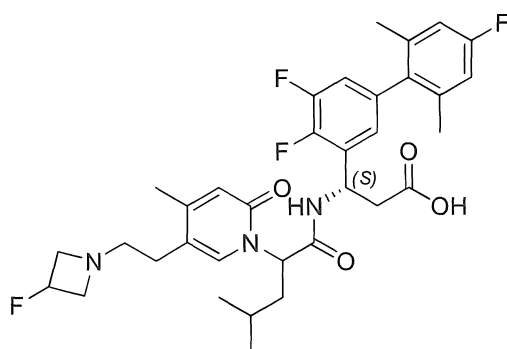
4-107. axit (3S)-3-(4,5-diflo-2',4',6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propa -noic
 (các hợp chất đồng phân phi đối hình FA-P1 và FA-P2)



FA-P1 ESI 600,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 9H), 1,46-1,40 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 6H).

FA-P2 ESI 600,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 4H), 5,57 – 5,42 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 7H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 7H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,81-0,79 (m, 6H).

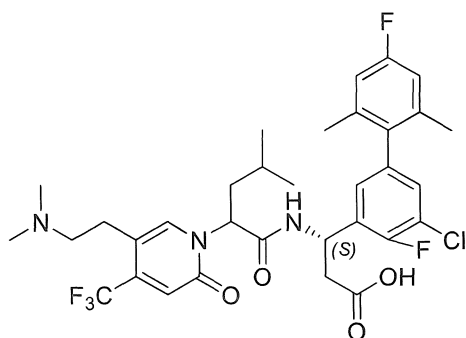
4-108. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FB-P1 và FB-P2)



FB-P1 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 2H), 5,40 – 5,10 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,86 – 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,84 (m, 6H).

FB-P2 ESI 630,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 – 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

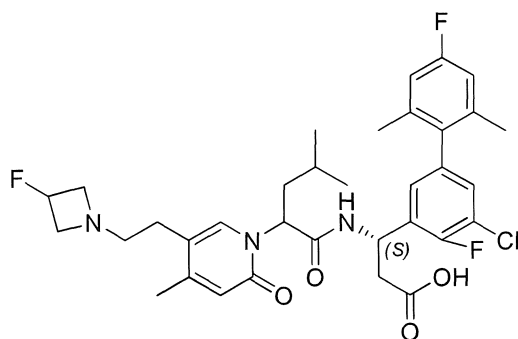
4-109. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FC-P1 và FC-P2)



FC-P1 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FC-P2 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

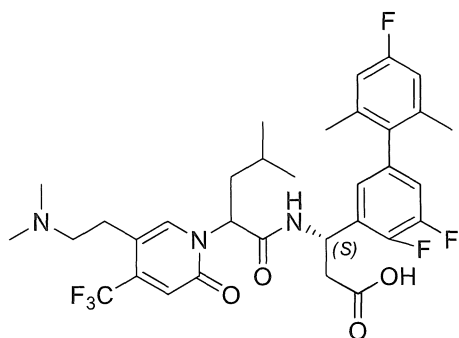
4-110. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FD-P1 và FD-P2)



FD-P1 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

FD-P2 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 2H), 5,43 – 5,25 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,39 – 3,36 (m, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,52 – 2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

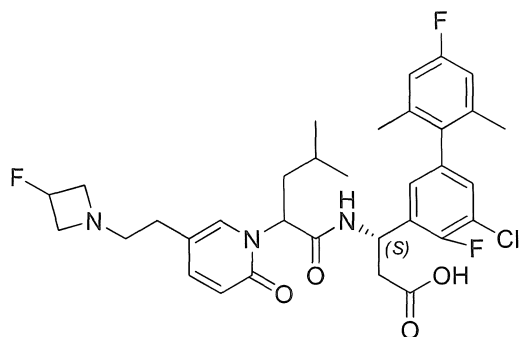
4-111. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4,4',5-triflo-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FE-P1 và FE-P2)



FE-P1 ESI 654,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 6H).

FE-P2 ESI 654,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

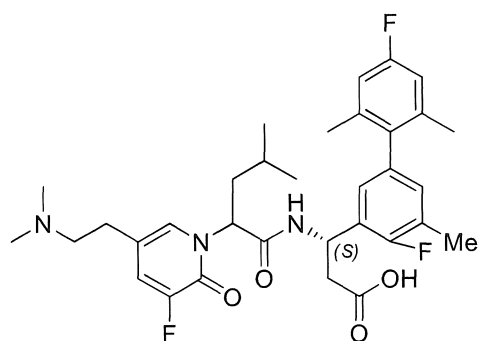
4-112. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FF-P1 và FF-P2)



FF-P1 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,51 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,38 – 5,16 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

FF-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,71 – 5,57 (m, 2H), 5,34 (d, J = 59,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,70 (d, J = 52,7 Hz, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,03 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,91 (t, J = 6,7 Hz, 6H).

4-113. axit (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FG-P1 và FG-P2)

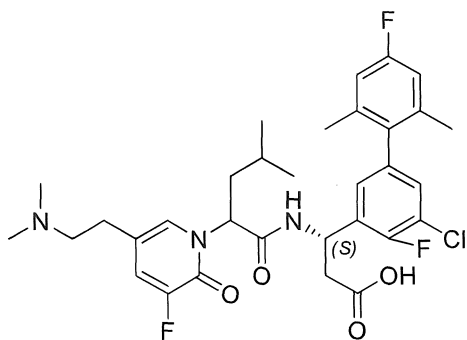


FG-P1 ESI 600,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (s,

6H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

FG-P2 ESI 600,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 7H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 7H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 6H).

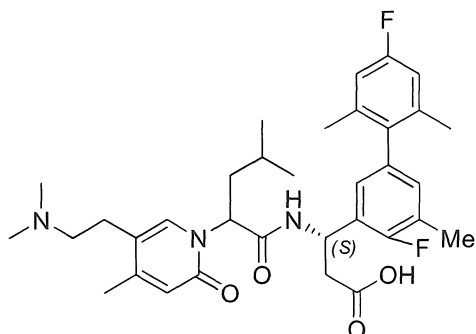
4-114. axit (3*S*)-3-(5-clo-4,4'-diflo-2',6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FH-P1 và FH-P2)



FH-P1 ESI 620,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,42 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,78 (m, 8H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

FH-P2 ESI 620,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,67 – 5,63 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 1,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,74 (m, 6H).

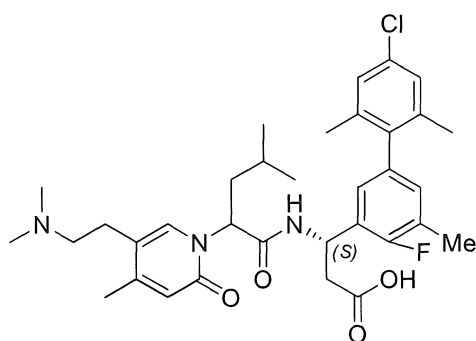
4-115. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FI-P1 và FI-P2)



FI-P1 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,07 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 6H).

FI-P2 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,71 – 5,53 (m, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 6H), 2,05 – 1,89 (m, 7H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 5,2 Hz, 6H).

4-116. axit (3*S*)-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FJ-P1 và FJ-P2)

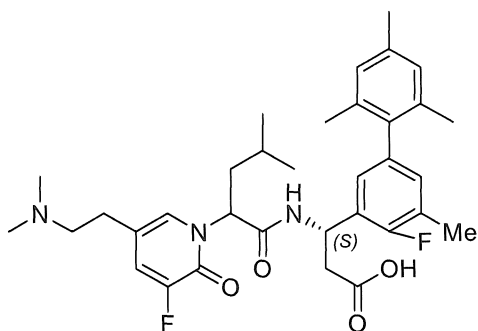


FJ-P1 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H),

2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,28 (d, $J = 13,0$ Hz, 6H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 6H).

FJ-P2 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 – 5,54 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,76 (m, 8H), 2,64 – 2,42 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 6H), 2,03 – 1,90 (m, 7H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 6,2$ Hz, 6H).

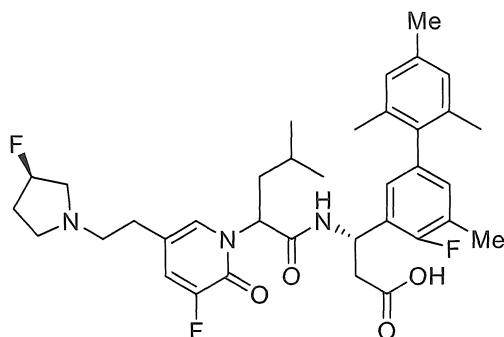
4-117. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FK-P1 và FK-P2)



FK-P1 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,96 – 6,64 (m, 4H), 5,76 – 5,58 (m, 1H), 5,39 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 8H), 2,41 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 (m, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 1H), 0,93 (m, $J = 17,3, 6,6$ Hz, 6H).

FK-P2 ESI 596,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, $J = 10,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,89 (m, $J = 7,0, 4,6$ Hz, 4H), 5,62 (m, $J = 14,0, 9,4, 5,4$ Hz, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,93 (m, $J = 9,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 7H), 2,59 (m, $J = 14,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,44 (m, $J = 14,8, 10,1$ Hz, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,91 (m, 7H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,22 (m, 1H), 0,91 (m, $J = 6,6, 3,1$ Hz, 6H).

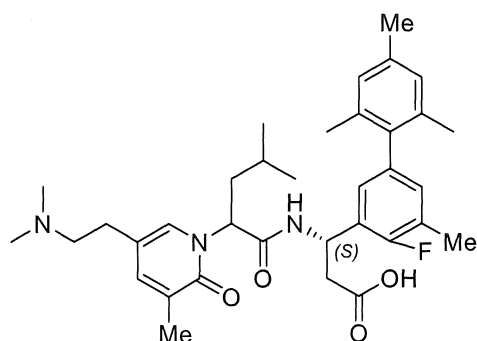
4-118. axit (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FL-P1 và FL-P2)



FL-P1 ESI 640,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 53,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,56 (m, 4H), 2,41 – 2,13 (m, 9H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 1H), 1,05 – 0,80 (m, 6H).

FL-P2 ESI 640,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 5,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,61 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 54,6 Hz, 1H), 3,73 – 3,38 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,19 (m, 6H), 2,07 – 1,88 (m, 7H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,51 – 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

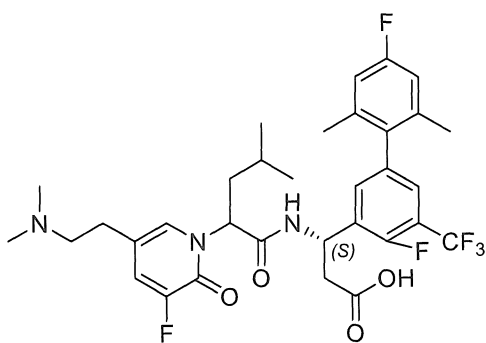
4-119. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FM-P1 và FM-P2)



FM-P1 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,35(S, 1H), 7,32(S, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,51-2,35 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,97 – 1,74 (m, 11H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 6H).

FM-P2 ESI 592,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,85 – 2,61 (m, 8H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 – 1,67 (m, 11H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 6H).

4-120. axit (3S)-3-(4,4'-diflo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FN-P1 và FN-P2)



FN-P1 ESI 654,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,11 – 0,79 (m, 6H).

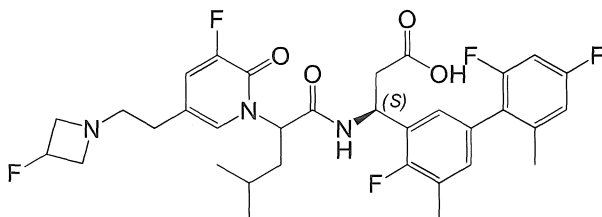
FN-P2 ESI 654,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,43 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 2,74 – 2,54 (m, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 1,93 (m, 6H), 1,93 – 1,72 (m, 1H), 1,52 – 1,27 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

4-121. axit (3S)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FO-P1 và FO-P2)



4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,80 – 2,47 (m, 4H), 2,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 2,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

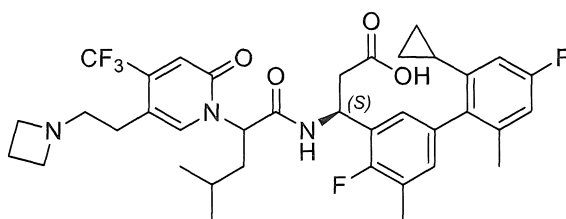
4-123. axit (3*S*)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2',4,4'-triflo-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FQ-P1 và FQ-P2)



FQ-P1 ESI 634,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,85 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,69 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,30 – 5,08 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FQ-P2 ESI 634,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 5,39 – 5,24 (m, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 6H).

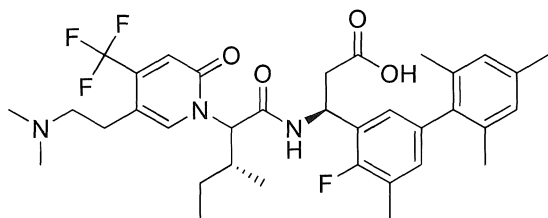
4-124. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(2'-xyclopropyl-4,4'-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FR-P1 và FR-P2)



FR-P1 ESI 688,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 19,9, 7,2 Hz, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,23 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,33 (m, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 2H), 3,13 (m, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 – 2,58 (m, 2H), 2,51 – 2,21 (m, 5H), 2,01 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,07 – 0,85 (m, 6H), 0,75 (m, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 0,66 – 0,43 (m, 3H).

FR-P2 ESI 688,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,94 (m, *J* = 46,9, 28,6, 8,1 Hz, 4H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,78 (m, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,13 (m, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,05 – 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (m, *J* = 14,0, 7,3 Hz, 2H), 0,60 (m, *J* = 6,4, 5,0 Hz, 2H).

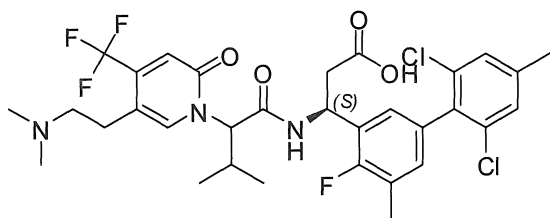
4-125. axit (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-3-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FS-P1 và FS-P2)



FS-P1 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,65 – 5,53 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,05 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,62 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 8H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

FS-P2 ESI 646,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 5H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,14 – 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,22 – 2,06 (m, H), 1,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,32 – 0,99 (m, 3H), 0,93 – 0,61 (m, 7H).

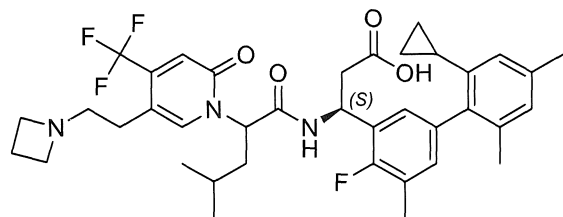
4-126. axit (3S)-3-(2',6'-diclo-4-flo-4',5-dimetylbi phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-3-metylbutanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FT-P1 và FT-P2)



FT-P1 ESI 672,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,78 – 2,61 (m, 8H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

FT-P2 ESI 672,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,61 – 2,50 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

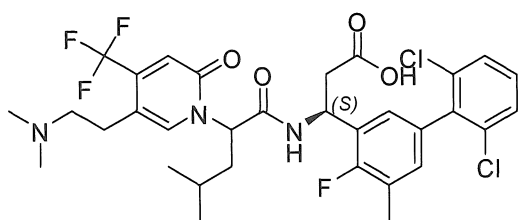
4-127. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metyl pentanamido)-3-(2'-xyclopropyl-4-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-bi phenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FU-P1 và FU-P2)



FU-P1 ESI 684,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 3,97 – 3,94 (m, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H), 0,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,59 – 0,44 (m, 3H).

FU-P2 ESI 684,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,64 – 5,59 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 4H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 4H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 – 0,66 (m, 2H), 0,58 – 0,55 (m, 2H).

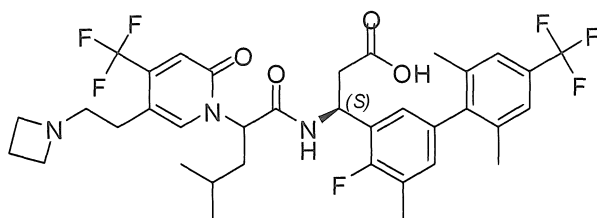
4-128. axit (3S)-3-(2',6'-diclo-4-flo-5-metylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FV-P1 và FV-P2)



FV-P1 ESI 672,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,94 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 8H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

FV-P2 ESI 672,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,91 – 5,88 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 6H).

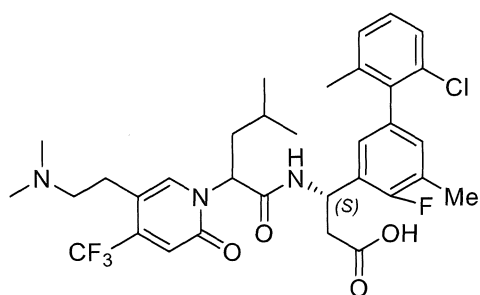
4-129. axit (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-4'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FW-P1 và FW-P2)



FW-P1 ESI 712,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H),), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

FW-P2 ESI 712,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H).

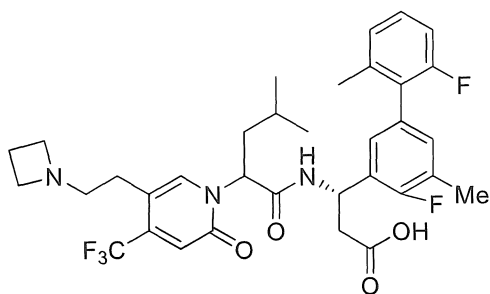
4-130. axit (3S)-3-(2'-clo-4-flo-5,6'-dimetyl-1,1'-biphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FX-P1 và FX-P2)



FX-P1 ESI 652,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (m, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,68 (m, *J* = 30,2, 23,4 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 50,0 Hz, 4H), 2,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,96 (m, *J* = 12,9, 6,6, 2,5 Hz, 6H).

FX-P2 ESI 652,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 3H), 7,11 – 6,51 (m, 3H), 5,69 (m, *J* = 21,6, 10,6, 4,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,88 – 2,53 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 0,89 (m, *J* = 6,4, 4,6 Hz, 6H).

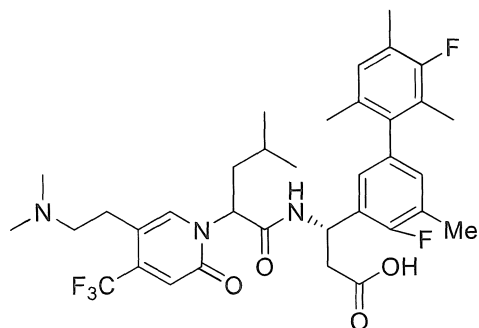
4-131. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(2',4-diflo-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FY-P1 và FY-P2)



FY-P1 ESI 648,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FY-P2 ESI 648,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

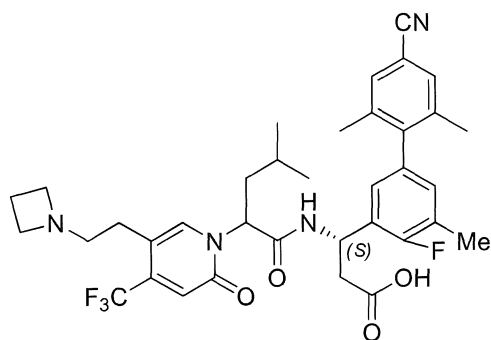
4-132. axit (3*S*)-3-(3',4-diflo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình FZ-P1 và FZ-P2)



FZ-P1 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 4H), 5,78 – 5,58 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 7H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H).

FZ-P2 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,99 – 6,68 (m, 4H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,83 – 2,54 (m, 8H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,13 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, *J* = 14,7 Hz, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,06 – 0,84 (m, 6H).

4-133. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GA-P1 và GA-P2)

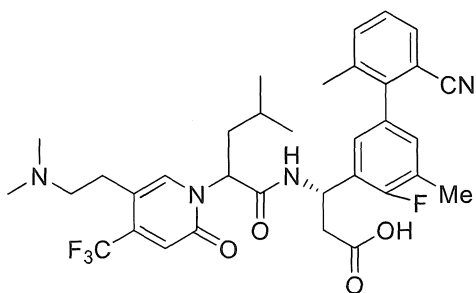


GA-P1 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,31 – 3,27 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 8H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,80 (m, 6H).

GA-P2 ESI 669,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,36 (s,

2H), 3,09 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,39 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,89 (m, 7H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

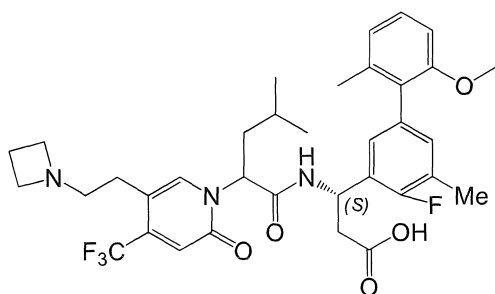
4-134. axit (3*S*)-3-(2'-xyano-4-flo-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GB-P1 và GB-P2)



GB-P1 ESI 643,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

GB-P1 ESI 643,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,77 – 5,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

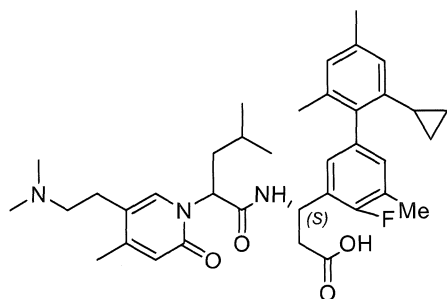
4-135. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2'-methoxy-5,6'-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GC-P1 và GC-P2)



GC-P1 ESI 660,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 5H), 5,70 – 5,62 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

GC-P2 ESI 660,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 5H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,97 – 2,91 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,66 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

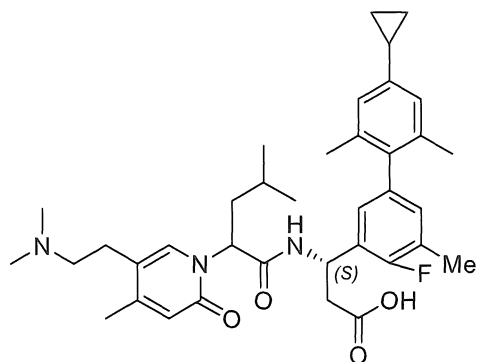
4-136. axit (3*S*)-3-(2'-xyclopropyl-4'-flo-4',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GD-P1 và GD-P2)



GD-P1 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 13,3 Hz, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 5H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 6H), 0,72 – 0,67 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,48 (m, 2H).

GD-P2 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,65 – 5,56 (m, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,246 (m, 9H), 1,99 – 1,92 (m, 4H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 6H), 0,68 – 0,63 (m, 2H), 0,58 – 0,51 (m, 2H).

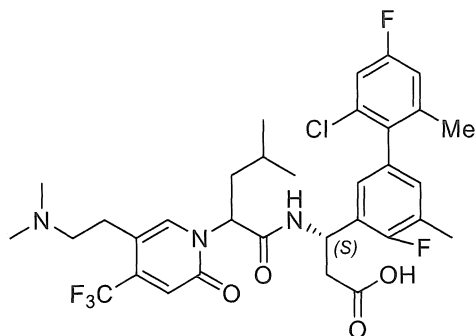
4-137. axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GE-P1 và GE-P2)



GE-P1 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 25,4 Hz, 6H), 2,58 – 2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,95 – 1,73 (m, 5H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,86 – 0,73 (m, 6H), 0,62 – 0,32 (m, 4H).

GE-P2 ESI 618,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 8H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 9H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,39 – 1,16 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 6H), 0,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H).

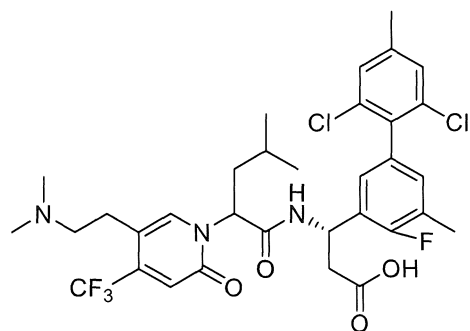
4-138. axit (3*S*)-3-(2'-clo-4,4'-diflo-5,6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GF-P1 và GF-P2)



GF-P1 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 4H), 2,76 – 2,66 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

GF-P2 ESI 670,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,03 – 2,99 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 2,67 – 2,49 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

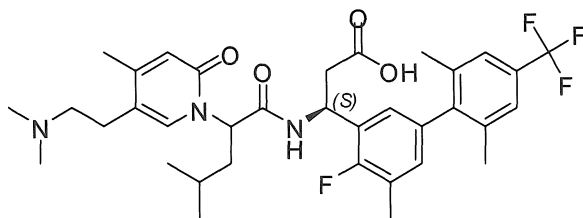
4-139. axit (3*S*)-3-(2',6'-diclo-4'-flo-4',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GG-P1 và GG-P2)



GG-P1 ESI 686,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 6H).

GG-P2 ESI 686,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

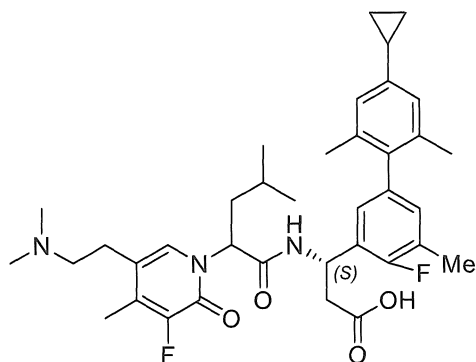
4-140. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GH-P1 và GH-P2)



GH-P1 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

GH-P2 ESI 646,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,63 – 5,60 (m, 1H), 5,58 – 5,56 (m, 1H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 3,19 (m, 1H), 2,95 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

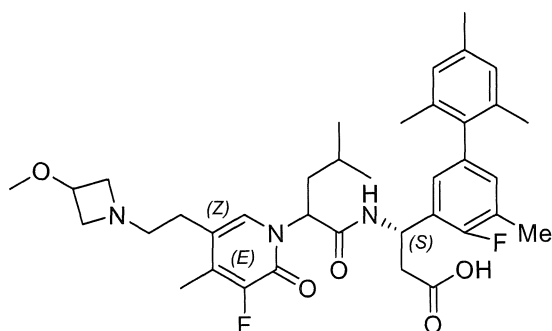
4-141. axit (3*S*)-3-(4'-xyclopropyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-4-methyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GI-P1 và GI-P2)



GI-P1 ESI 636,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,25-3,10(m, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 9H), 1,99-1,88 (m, 5H), 1,46-1,39 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,72 – 0,43 (m, 4H).

GI-P2 ESI 636,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 – 5,52 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67 – 2,38 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 9H), 2,00-1,98 (m, 4H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,26 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 – 0,48 (m, 4H).

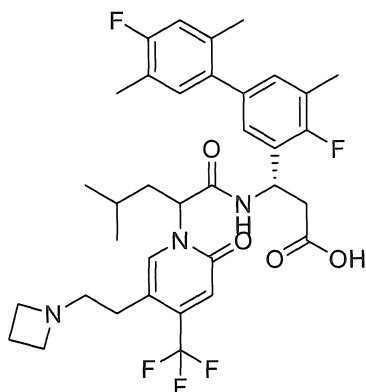
4-142. axit (3*S*)-3-(4-*flu*-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-*flu*-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GJ-P1 và GJ-P2)



GJ-P1 ESI 652,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 4H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,14-3,93 (m, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,25-3,16(m, 5H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,18(s, 6H), 2,12 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,88 – 1,74 (m, 8H), 1,29-1,25 (m, 1H), 0,83-0,78 (m, 6H).

GJ-P2 ESI 652,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 4H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,32-3,22(m, 5H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 6H), 2,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 8H), 1,68 – 1,51 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H), 0,79-0,74 (m, 6H).

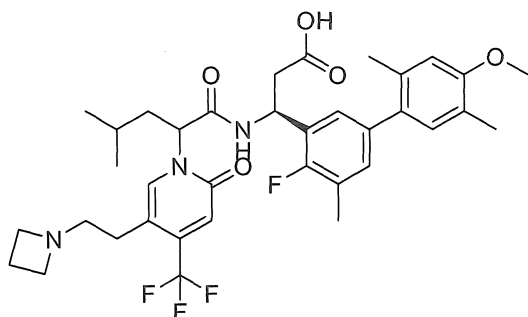
4-143. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4,4'-diflo-2',5,5'-trimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GK-P1 và GK-P2)



GK-P1 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,42 -2,39(m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 - 2,19(m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 6H).

GK-P2 ESI 662,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,80(m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

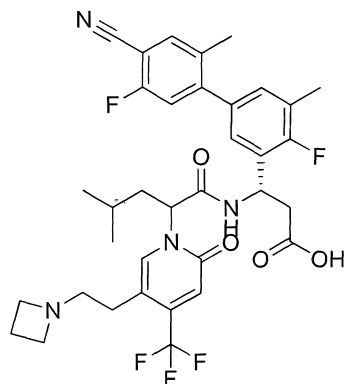
4-144. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,5'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GL-P1 và GL-P2)



GL-P1 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

GL-P2 ESI 674,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 – 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,50 – 3,36 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,20 (d, *J* = 19,2 Hz, 6H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

4-145. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4'-xyano-4,5'-diflo-2',5-dimetylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GM-P1 và GM-P2)

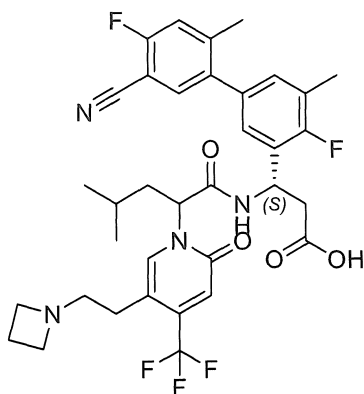


GM-P1 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 2H), 4,10 (t, *J* =

8,1 Hz, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H).

GM-P2 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 – 5,55 (m, 2H), 4,16 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,04 – 2,77 (m, 2H), 2,72 – 2,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,53 – 1,29 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

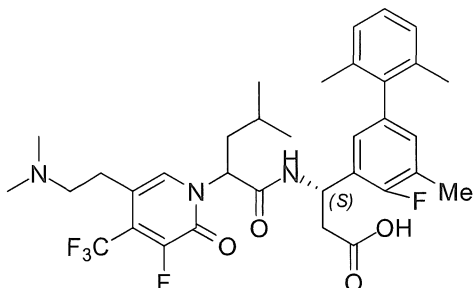
4-146. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(5'-xyano-4,4'-diflo-2',5-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GN-P1 và GN-P2)



GN-P1 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,65 – 5,55 (m, 2H), 4,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 6,1$ Hz, 6H).

GN-P2 ESI 673,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,63 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H).

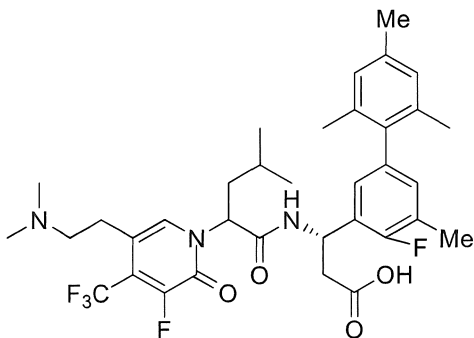
4-147. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GO-P1 và GO-P2)



GO-P1 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,54 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

GO-P2 ESI 650,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,52 -2,48(m, 1H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

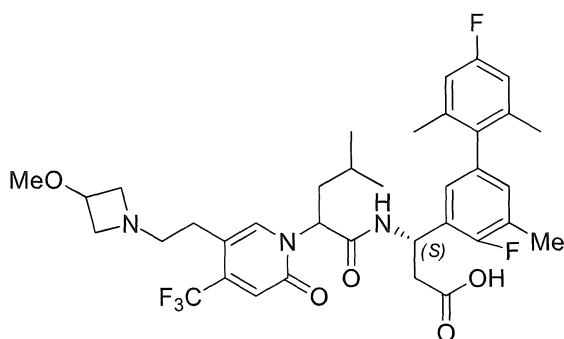
4-148. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GP-P1 và GP-P2)



GP-P1 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H).

GP-P2 ESI 664,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (qd, *J* = 13,0, 6,1 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,49-2,45(m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 6H).

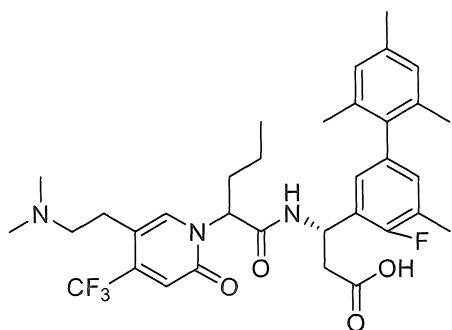
4-149. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GQ-P1 và GQ-P2)



GQ-P1 ESI 692,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,68 (m, 5H), 5,75 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,87 – 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 1H), 1,07 – 0,87 (m, 6H).

GQ-P2 ESI 692,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,04 – 6,78 (m, 5H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,21 (m, 3H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 5H), 3,03 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 0,99 – 0,83 (m, 6H).

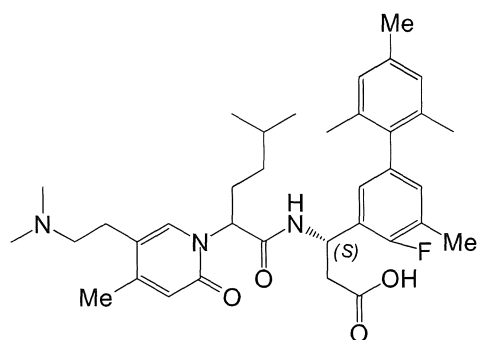
4-150. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-2-oxo-4-(trifluorometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)pentanamido)-3-(4-flu-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GR-P1 và GR-P2)



GR-P1 ESI 632,2(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 3,11 – 2,85 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 7H), 2,32 – 2,22 (m, 6H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

GR-P2 ESI 632,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 5H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,39 – 1,02 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

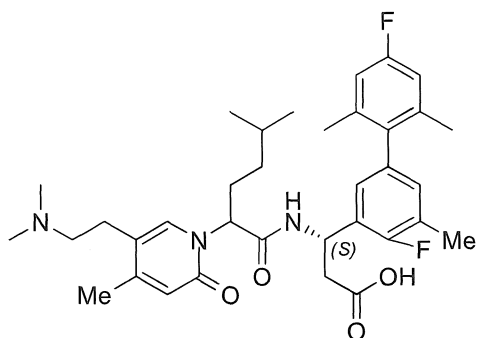
4-151. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametylbiphenyl-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GS-P1 và GS-P2)



GS-P1 ESI 606,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,37 (s, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

GS-P2 ESI 606,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,63 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,15 – 1,11 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

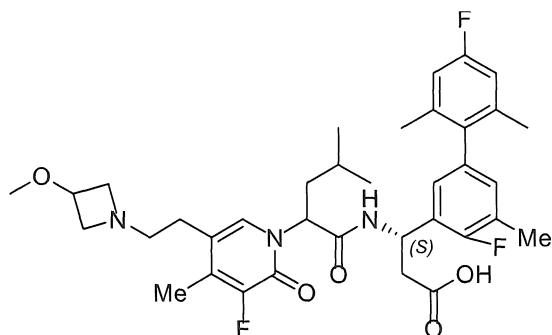
4-152. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetylbiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-5-metylhexanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GT-P1 và GT-P2)



GT-P1 ESI 610,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 9,1 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

GT-P2 ESI 610,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

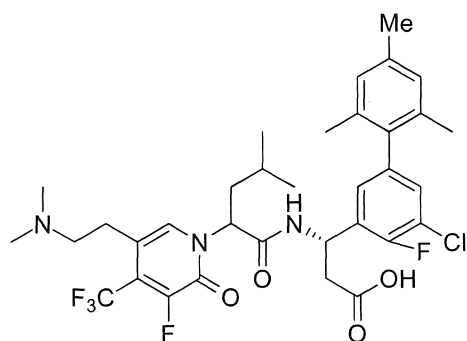
4-153. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(3-flo-5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GU-P1 và GU-P2)



GU-P1 ESI 656,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,47 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,37 – 2,16 (m, 6H), 2,06 – 1,82 (m, 8H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

GU-P2 ESI 656,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 5,72 – 5,58 (m, 2H), 4,39 – 4,14 (m, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 5H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 7H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,344 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

4-154. axit (3*S*)-3-(5-clo-4-flo-2',4',6'-trimetylbiiphenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-3-flo-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GV-P1 và GV-P2)

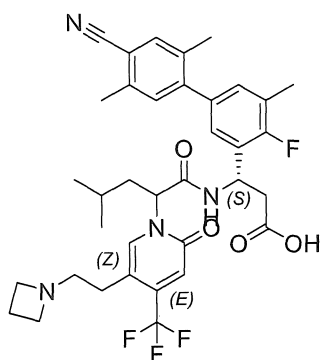


GV-P1 ESI 684,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m,

4H), 2,70 (s, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 7H), 1,74 – 1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

GV-P2 ESI 684,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 5,68 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,73 (d, $J = 9,7$ Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,44–1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

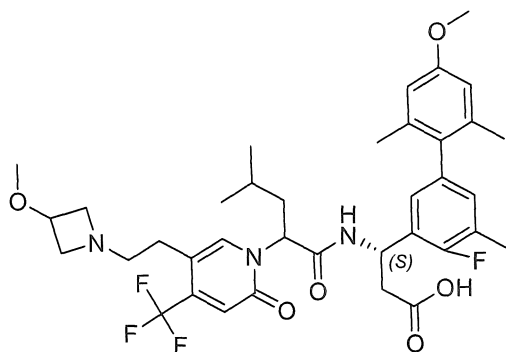
4-155. axit (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4'-xyano-4-flo-2',5,5'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GW-P1 và GW-P2)



GW-P1 ESI 669,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 – 5,40 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 8,1$ Hz, 4H), 2,73–2,70 (m, 2H), 2,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30–2,33 (m, 2H), 2,36–2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94–1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 0,86–0,83 (m, 6H).

GW-P2 ESI 669,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65–5,62 (m, 1H), 5,52 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 8,1$ Hz, 4H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 2,86 – 2,64 (m, 2H), 2,54–2,49 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 6H), 2,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,31–1,26 (m, 1H), 0,84–0,78 (m, 6H).

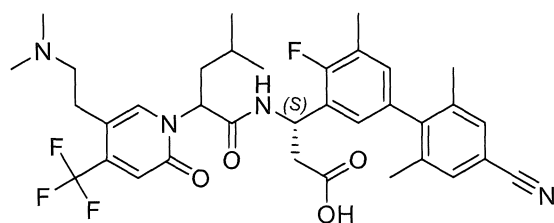
4-156. axit (3*S*)-3-(4-flo-4'-methoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GX-P1 và GX-P2)



GX-P1 ESI 704,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

GX-P2 ESI 704,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 3H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 5H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 7H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

4-157. axit (3*S*)-3-(4'-cyano-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-methylpentanamide)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GY-P1 và GY-P2)

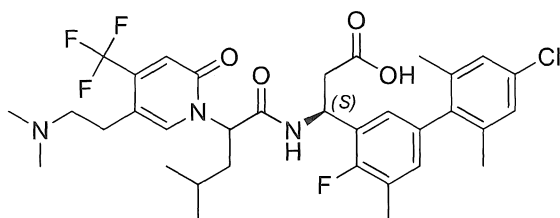


GY-P1 ESI 657,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 2,79 – 2,57 (m, 8H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

GY-P2 ESI 657,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,02 – 6,74 (m, 3H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H),

2,78 (s, 6H), 2,70 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,14 – 1,86 (m, 7H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

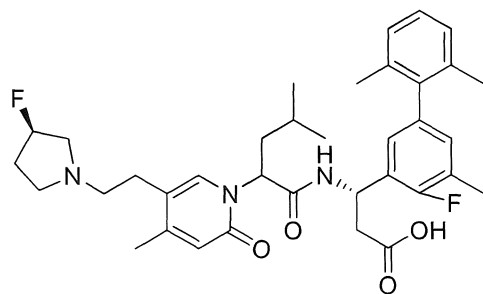
4-158. axit (3*S*)-3-(4'-clo-4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimetyl-amino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình GZ-P1 và GZ-P2)



GZ-P1 ESI 666,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 24,1$ Hz, 2H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,59 – 5,48 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,58 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 6H).

GZ-P2 ESI 666,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,62 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,33 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,98 (d, 7H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

4-159. axit ((3*S*)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetylbi-phenyl-3-yl)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-flopyrrolidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metyl-pentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình HA-P1 và HA-P2)

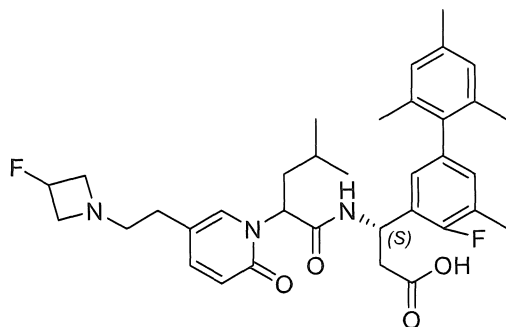


HA-P1 ESI 622,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,34 – 5,15 (m, 1H), 3,31 –

3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 4H), 2,36 – 2,09 (m, 8H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

HA-P2 ESI 622,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 5,41 – 5,24 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 – 2,49 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 8H), 2,10 – 1,89 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

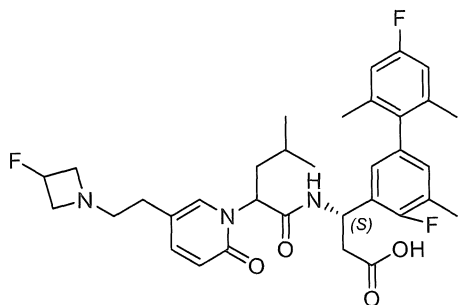
4-160. axit (3*S*)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình HB-P1 và HB-P2)



HB-P1 ESI 608,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,74 – 5,46 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 57,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 1,96 (d, *J* = 12,7 Hz, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 6H).

HB-P2 ESI 608,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 6,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,26 (m, 2H), 4,14 – 3,87 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,85 – 2,44 (m, 4H), 2,35 – 2,17 (m, 6H), 2,04 – 1,86 (m, 7H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

4-161. axit (3*S*)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic (các hợp chất đồng phân phi đối hình HC-P1 và HC-P2)



HC-P1 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,20 (d, J = 57,2 Hz, 1H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 6H).

HC-P2 ESI 612,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,41 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 2H), 5,20 (d, J = 57,2 Hz, 1H), 4,39 – 4,14 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 2,67 – 2,48 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,21 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 7H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 0,79 (t, J = 6,6 Hz, 6H).

Hướng dẫn các xét nghiệm *In Vitro* được mô tả trong các ví dụ 5-7

Ba xét nghiệm *in vitro* được sử dụng để kiểm tra quá trình cơ học của $\alpha_4\beta_7$ được sử dụng bởi các tế bào: 1) ái lực của phối tử:thụ thể, 2) tổng ái lực của các tương tác đó lên bề mặt của tế bào, và 3) những tương tác đó hoạt động như thế nào dưới lực tác động. Trong ví dụ 5, xét nghiệm phân cực huỳnh quang (FP) được sử dụng để đo hoạt tính của hợp chất thông qua sự cạnh tranh liên kết với peptit được ghi nhãn huỳnh quang. Trong ví dụ 6, hiệu lực của các hợp chất chống lại $\alpha_4\beta_7$ được đo trong xét nghiệm liên kết phối tử dựa trên tế bào (LBA), bằng cách sử dụng các tế bào RPMI 8866 được ủ với các mẫu hợp chất để cạnh tranh với phối tử MAdCAM-1 tan được. Trong ví dụ 7, hoạt tính của các hợp chất được đánh giá trong xét nghiệm bám dính tế bào mà kiểm tra cơ học những gì xảy ra trong cơ thể sống khi các tế bào vận chuyển trung gian sử dụng $\alpha_4\beta_7$ để bám dính vào MAdCAM-1 biểu hiện các HEV của ruột trong quá trình thoát mạch. Trong xét nghiệm bám dính tế bào của ví dụ 7, MAdCAM1-(Fc) được phủ trên chất dẻo, và các tế bào biểu hiện $\alpha_4\beta_7$ (RPMI-8866) được phép bám dính vào bề mặt được phủ trong sự có mặt của các hợp chất thử nghiệm. Tiếp theo, lực rửa bằng chất đệm được tác động

vào các tế bào để kiểm tra độ bền của sự bám dính đó. Các tế bào không bám dính được loại bỏ và các tế bào bám dính còn lại được định lượng.

Ví dụ 5: Các xét nghiệm phân cực huỳnh quang của các hợp chất đối với liên kết $\alpha_4\beta_7$
 Các xét nghiệm phân cực huỳnh quang (FP) được sử dụng để đo hoạt tính của hợp chất thông qua sự cạnh tranh liên kết với peptit được ghi nhãn huỳnh quang CRSDTLCGE{Lys(FITC)}. Trong xét nghiệm, 6,5 nM integrin $\alpha_4\beta_7$ được ủ với hợp chất thử nghiệm trong mangan clorua 2 mM, 0,1 mM canxi clorua, chất đệm HEPES 20 mM tại pH 7,3, natri clorua 150 mM, Triton X-100 0,01%, DMSO 2%, và 3 nM peptit được ghi nhãn huỳnh quang. Tiến hành các xét nghiệm trong các khay vi thể 384-giếng, protein integrin được ủ trước với các hợp chất thử nghiệm trong 15 phút tại 22°C trước khi peptit được ghi nhãn huỳnh quang được bổ sung. Sau khi peptit được ghi nhãn huỳnh quang được bổ sung, xét nghiệm được ủ tại 22°C trong 1 giờ và phân cực huỳnh quang được đo. Các giá trị IC_{50} được xác định bằng hồi quy phi tuyến tính, vẽ đường cong theo bốn tham số.

Phép đo hiệu lực ức chế $\alpha_4\beta_7$ đối với các hợp chất bao gồm các hợp chất nhất định trên Fig.1, Fig.3 và Fig.4 được thực hiện bằng cách sử dụng xét nghiệm FP của ví dụ 5. Trên Fig.1, giá trị IC_{50} thu được bằng cách sử dụng xét nghiệm FP của ví dụ 5 được cung cấp dưới dạng dải số (A: <5,55 nM; B: 5,55-500 nM; C: >500 nM trên Fig.1). Trên Fig.3 và Fig.4, giá trị IC_{50} thu được bằng cách sử dụng xét nghiệm FP của ví dụ 5 được cung cấp dưới dạng dải số (A: <5 nM; B: 5-500 nM; C: >500 nM trên Fig.3 và Fig.4).

Phép đo hiệu lực ức chế $\alpha_4\beta_7$ cũng được thực hiện bằng cách sử dụng xét nghiệm FP của ví dụ 5 đối với các hợp chất trong Bảng 3A, Bảng 3B và (so sánh) Bảng 4 dưới đây, với kết quả được cung cấp dưới dạng dải số của giá trị IC_{50} (A: ≤ 10 nM; B: >10-500 nM; C: >500 nM trong Bảng 3A, Bảng 3B và Bảng 4).

Ví dụ 6: Các xét nghiệm liên kết phối tử

Để đo hiệu lực của các hợp chất chống lại $\alpha_4\beta_7$ trong xét nghiệm liên kết phối tử dựa trên tế bào (LBA), các tế bào RPMI 8866 được ủ với các mẫu hợp chất trong thể tích 10 μ l ở nhiệt độ phòng trong 15 phút trong dung dịch đệm chứa HEPES 50 mM tại pH 7,3, natri clorua 150 mM, albumin huyết thanh bò 1%, mangan clorua 3 mM, canxi clorua

0,15 mM, glucoza 15 mM, dimetyl sulfoxit 1,5%, và thuốc nhuộm có khả năng tồn tại cố định e780 0,025%. 5 ul 33 nM MAdCAM-1-Fc được ghi nhãn huỳnh quang với Dylight 650 trong HEPES 50 mM tại pH 7,3, natri clorua 150 mM, và albumin huyết thanh bò 1% được bổ sung vào các tế bào. Các mẫu được ủ trong 45 phút ở nhiệt độ phòng, được cố định với formaldehyt 0,8% trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, và được rửa với Tris 50 mM tại pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, và albumin huyết thanh bò 1%. Cường độ huỳnh quang cho mỗi tế bào được đo thông qua kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy. Các tế bào chết được loại trừ khỏi quá trình phân tích tiếp theo dựa trên việc nhuộm với thuốc nhuộm có khả năng cố định 780. Cường độ huỳnh quang trung bình cho Dylight 650 được xác định cho từng mẫu và các đường cong nồng độ-đáp ứng được phân tích cho các giá trị IC₅₀ bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính 4 tham số.

Phép đo xét nghiệm liên kết phối tử $\alpha_4\beta_7$ được thực hiện với xét nghiệm liên kết phối tử của ví dụ 6 đối với các hợp chất được liệt kê trên Fig.1, Fig.3 và Fig.4. Trên Fig.1, Fig.3 và Fig.4, giá trị IC₅₀ thu được bằng cách sử dụng xét nghiệm LB của ví dụ 6 được cung cấp dưới dạng dải số (A: <5 nM; B: 5-500 nM; C: >500 nM trên Fig.1, Fig.3 và Fig.4).

Phép đo xét nghiệm liên kết phối tử $\alpha_4\beta_7$ cũng được thực hiện bằng cách xét nghiệm liên kết phối tử của ví dụ 6 đối với các hợp chất trong Bảng 3A, Bảng 3B và (so sánh) Bảng 4 dưới đây, với giá trị IC₅₀ kết quả được cung cấp dưới dạng dải số (A: ≤ 10nM; B: >10-500 nM; C: >500 nM trong Bảng 3A, Bảng 3B và Bảng 4).

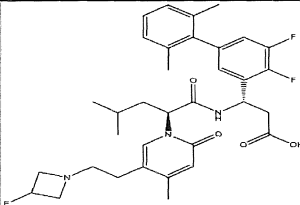
Ví dụ 7: Xét nghiệm bám dính tế bào

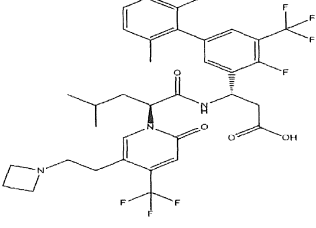
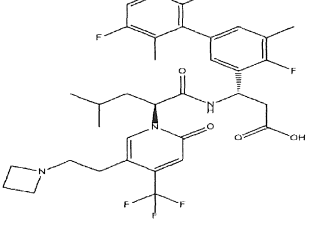
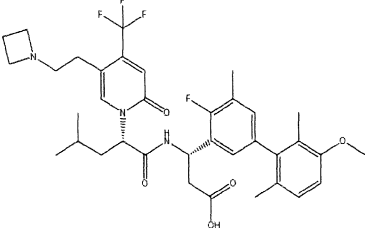
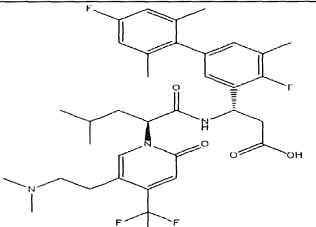
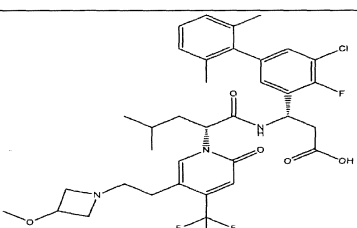
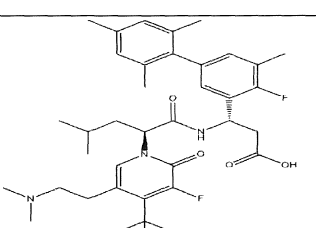
Ví dụ 7 mô tả xét nghiệm bám dính tế bào. Phép đo độ bám dính tế bào $\alpha_4\beta_7$ từ xét nghiệm của ví dụ 7 thu được từ các hợp chất trong Bảng 3A và Bảng 3B dưới đây, cũng như đối với các hợp chất so sánh trong Bảng 4, với các kết quả được trình bày dưới dạng dải số của giá trị kết quả IC₅₀ (A: < 5 nM; B: 5 đến <10 nM; C: 10-50 nM; D: >50 nM; E: >100nM và F: >500nM đối với Bảng 3A, Bảng 3B và Bảng 4).

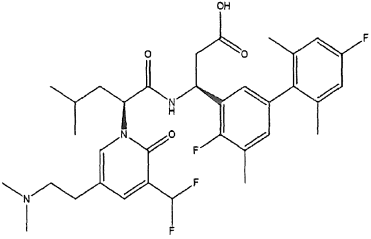
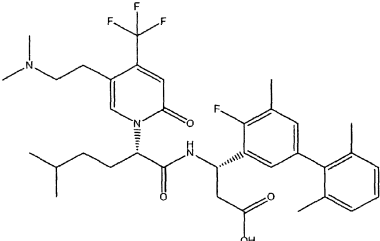
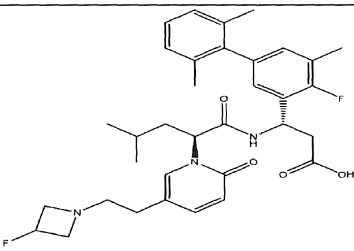
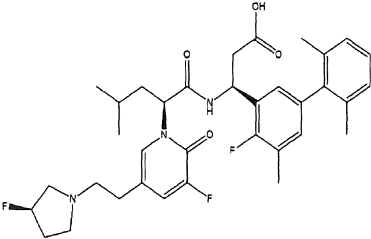
Bổ sung 100 ug MAdCAM tái tổ hợp của người trong 100ul PBS vào mỗi giếng trong khay vi thể 96 giếng, và ủ qua đêm ở 4°C. Sau khi ủ, MAdCAM được loại bỏ bằng cách hút và bổ sung 200 ul gồm PBS+BSA 1% để chặn khay vi thể trong 2 giờ ở 37°C và CO₂ 5%. Trong quá trình ủ này, các đường cong pha loãng của hợp chất được tạo ra

từ 100% DMSO trong các khay vi thể đáy chữ V có 96 giếng. Sau đó, 1,75ul của các hợp chất pha loãng được chuyển sang khay vi thể đáy chữ U có 96 giếng chứa 20 ul môi trường xét nghiệm (DMEM không chứa phosphat + 25 mM HEPES + BSA 1%). Bổ sung thêm 155 ul môi trường xét nghiệm vào trong khay vi thể này và trộn lẫn bằng cách dùng pipet hút lên xuống. Hỗn hợp này được ủ trong 15 phút ở 37°C và 5% CO₂. Sau khi ủ, bổ sung 175ul môi trường xét nghiệm chứa 2e6/mL tế bào RPMI8866o vào các giếng chứa hợp chất mà không cần trộn và khay vi thể được ủ tiếp trong 15 phút nữa ở 37°C và CO₂ 5% . Trong quá trình ủ này, các khay vi thể được phủ MAdCAM được lấy ra khỏi tủ ủ và được rửa hai lần với 200 ul PBS+0,1%BSA. Sau khi các tế bào được ủ với hợp chất trong 15 phút, chúng được trộn bằng cách dùng pipet hút lên xuống và 100 ul hỗn hợp được chuyển sang các khay vi thể được phủ MAdCAM đã được rửa sạch theo ba bản sao. Sau đó khay vi thể này được ủ ở 37°C và CO₂ 5% trong 1 giờ. Sau khi các khay vi thể ủ được rửa hai lần với 200 ul và một lần với 50 ul RPMI không chứa phenol + 1%BSA. 50ul RPMI không chứa phenol +1%BSA được bổ sung vào các giếng sau lần rửa cuối cùng. Tiếp theo 50 ul Promega CellTiter-Glo được bổ sung vào các giếng. Khay vi thể được ủ trên máy lắc trong 2 phút ở tốc độ 200 vòng/phút sau đó tắt máy lắc và ủ tiếp 8 phút trước khi đọc độ phát quang trên máy đọc đĩa Biotek Citation 5. Dữ liệu thô được chuyển đổi sang % ức chế so với đáy của đường cong và được phân tích bằng cách sử dụng đường cong phi tuyến tính 4-tham số trong phần mềm Prism để xác định IC₅₀ và IC₉₀.

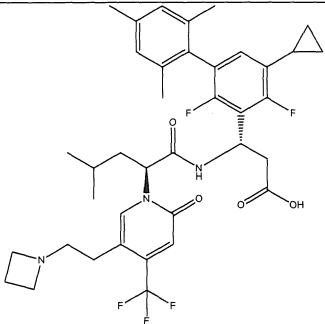
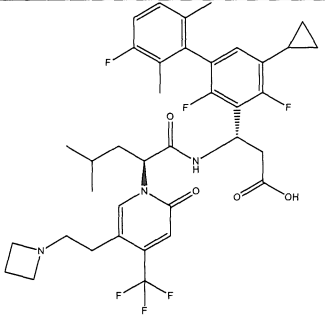
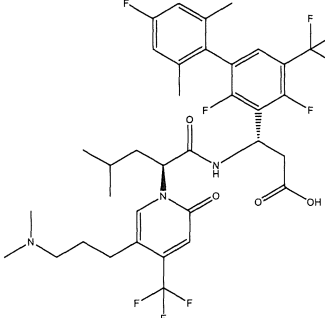
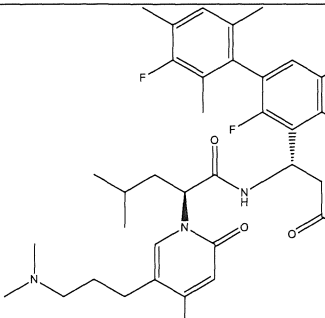
Bảng 3A. Các hợp chất ví dụ được lựa chọn.

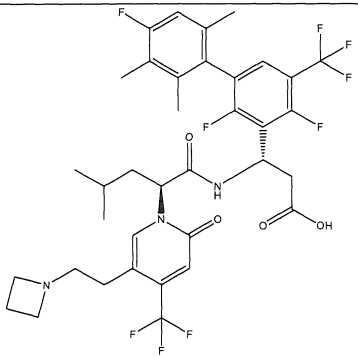
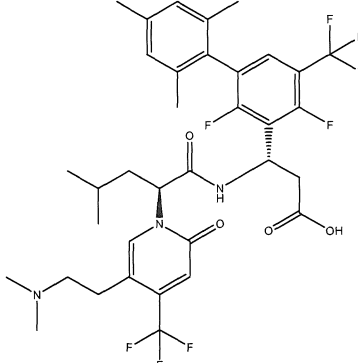
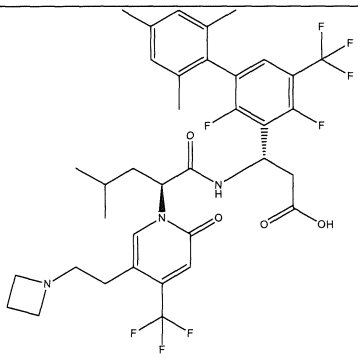
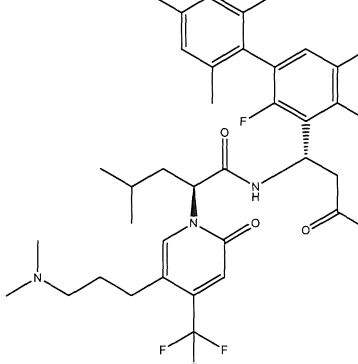
Hợp chất	Ví dụ	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
	3-1 (D-P2)	A	A	A

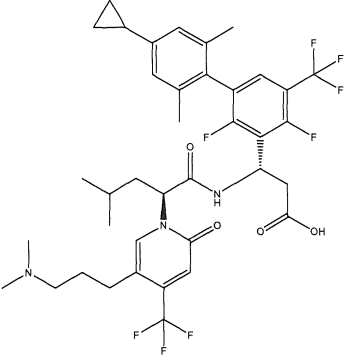
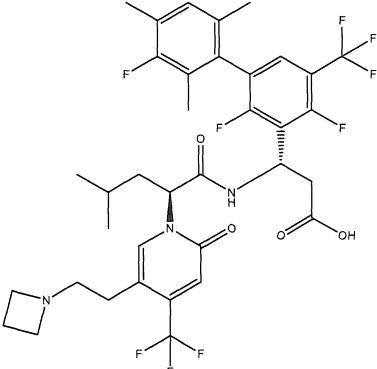
Hợp chất	Ví dụ	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
	3-4 (G-P2)	A	A	A
	3-27 (AF-P2)	A	A	A
	3-28 (AG-P2)	A	A	A
	3-32 (AK-P2)	A	A	A
	3-18 (W-P2)	A	A	A
	3-24 (AC-P2)	A	A	A

Hợp chất	Ví dụ	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
	3-6 (I-P2)	A	A	A
	3-7 (J-P2)	A	A	A
	3-43 (AV-P2)	A	A	A
	3-42 (AU-P2)	A	A	A

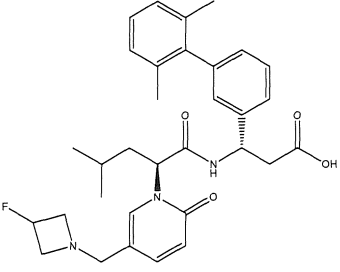
Bảng 3B. Các hợp chất ví dụ được lựa chọn.

Hợp chất	Ví dụ	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
	3-57 (HM-P2)	A	A	A
	3-52 (HH-P2)	A	A	B
	3-67 (HW-P2)	A	A	A
	3-93 (IW-P2)	A	B	B

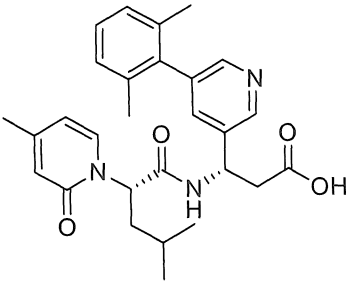
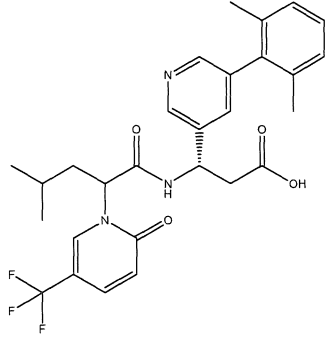
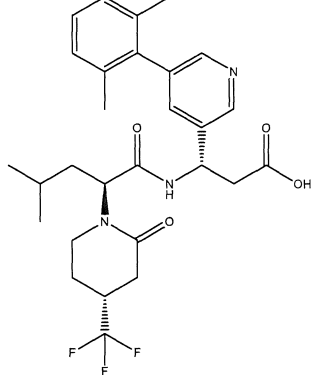
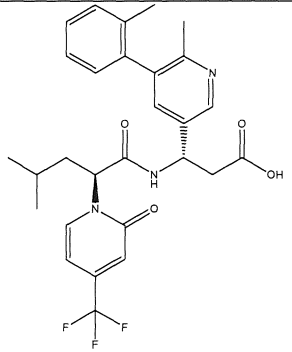
Hợp chất	Ví dụ	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
	3-142 (KT-P2)	A	B	A.
	3-76 (IF-P2)	A	B	A
	3-77 (IG-P2)	A	B	A
	3-70 (HZ-P2)	A	B	B

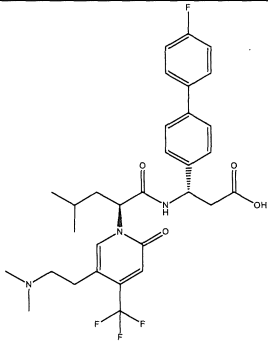
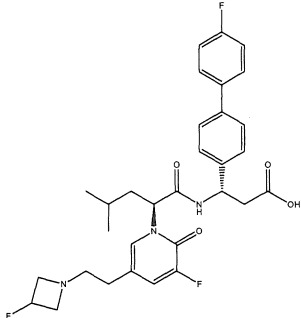
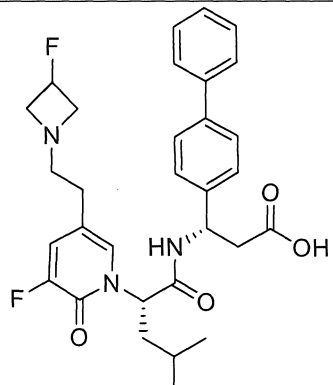
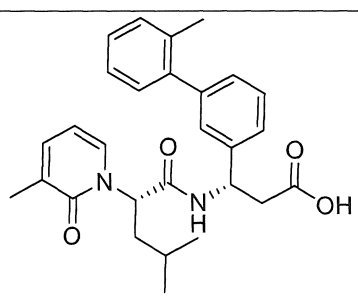
Hợp chất	Ví dụ	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
	3-65 (HU-P2)	A	B	B
	3-64 (HT-P2)	A	B	A

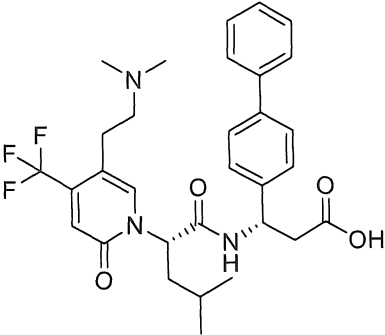
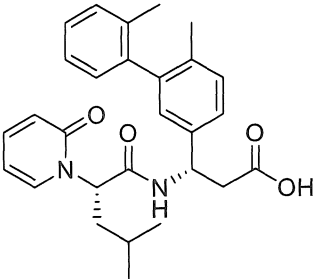
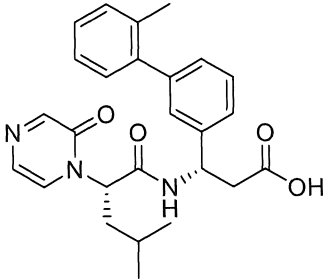
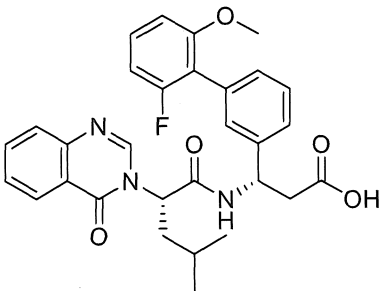
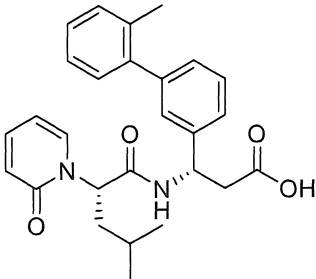
Bảng 4. Các hợp chất so sánh

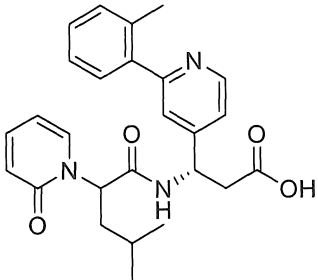
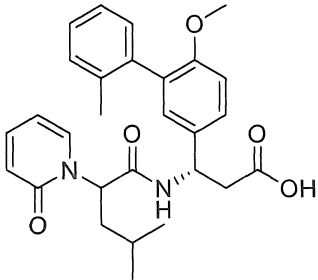
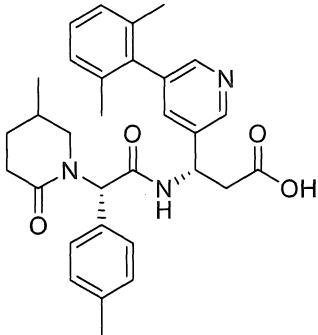
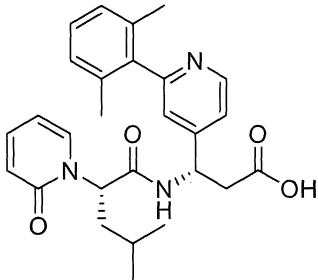
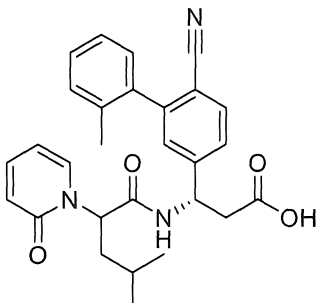
Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-1		A	A	D

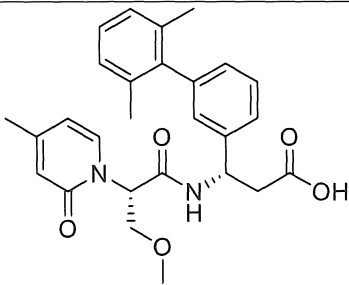
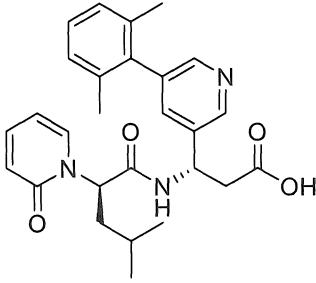
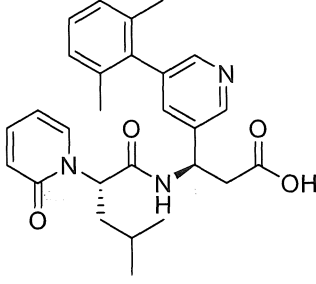
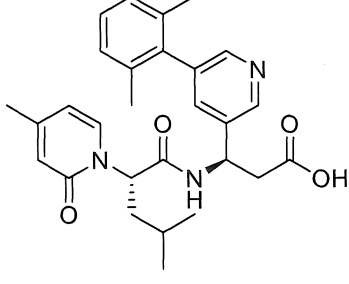
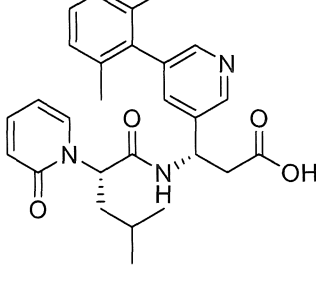
Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-2		A	A	B
C-3		A	A	C
C-4		A	B	E
C-5		A	A	C
C-6		A	A	C

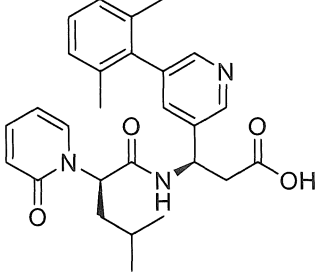
Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-7		A	A	C
C-8		A		D
C-9		A	B	D
C-10			B	E

Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-11		A	B	F
C-12		A	B	F
C-13		A	B	F
C-14		A	B	F

Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-15		B	B	F
C-16		B		F
C-17		B		F
C-18		B		F
C-19		B		F

Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-20		B		F
C-21		B		F
C-22		A	B	F
C-23		B		F
C-24		A		F

Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-25		B	B	F
C-26		B		
C-27		C		
C-28		B	B	
C-29		A		E

Số.	Hợp chất so sánh	Xét nghiệm FP (Ví dụ 5)	Xét nghiệm LB (Ví dụ 6)	Xét nghiệm CA (Ví dụ 7)
C-30		C		

KẾT HỢP BẰNG CÁCH THAM CHIẾU

Tất cả các bằng sáng chế Mỹ và các công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ và PCT được trích dẫn trong tài liệu này được kết hợp bằng cách tham chiếu.

CÁC PHƯƠNG ÁN TƯƠNG ĐƯƠNG

Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thức được, hoặc có khả năng xác định bằng cách chỉ sử dụng các thử nghiệm thông thường, nhiều phương án tương đương với nhiều phương án cụ thể của sáng chế được mô tả trong đơn sáng chế này. Các phương án tương đương như vậy sẽ được bảo gồm bởi phần yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

- a. axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- b. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- c. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- d. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-metoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- e. axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- f. axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- g. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;
- h. axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;
- i. axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-metylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic;

j. axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic; và

k. axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,5-diflo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-2',6'-dimetyl-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(3',4-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)-3-(4-flo-3'-metoxy-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-metylpentanamido)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(5-clo-4-flo-2',6'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-yl)etyl)-2-oxo-4-

(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(triflometyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-flo-2',4',5,6'-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

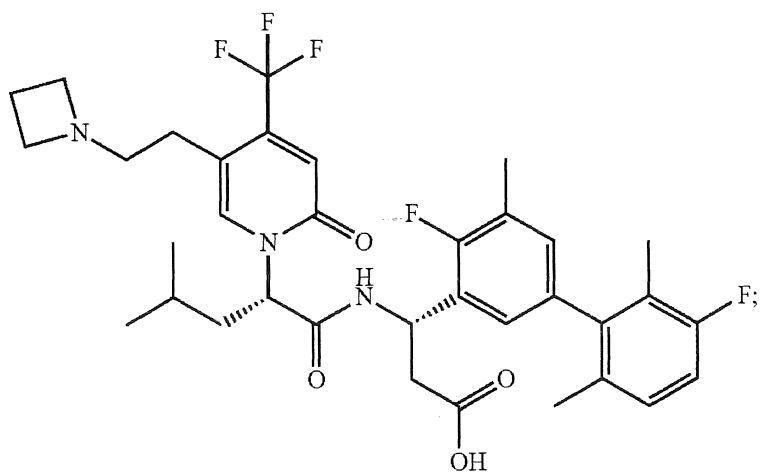
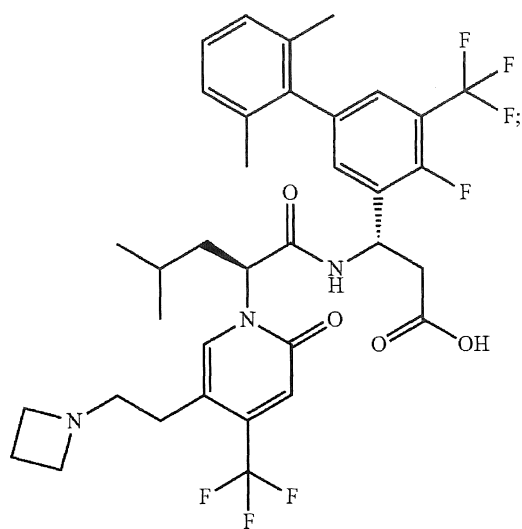
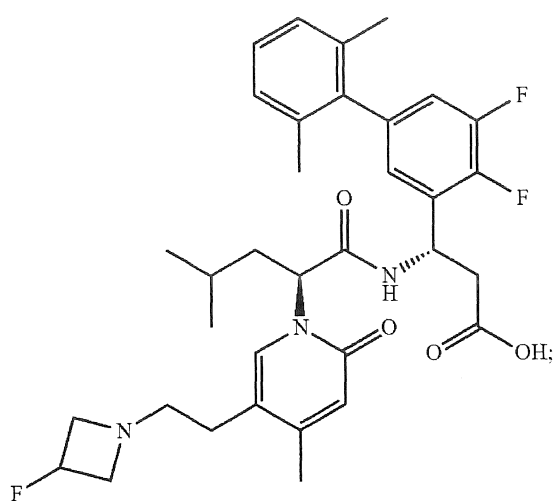
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4,4'-diflo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(diflometyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

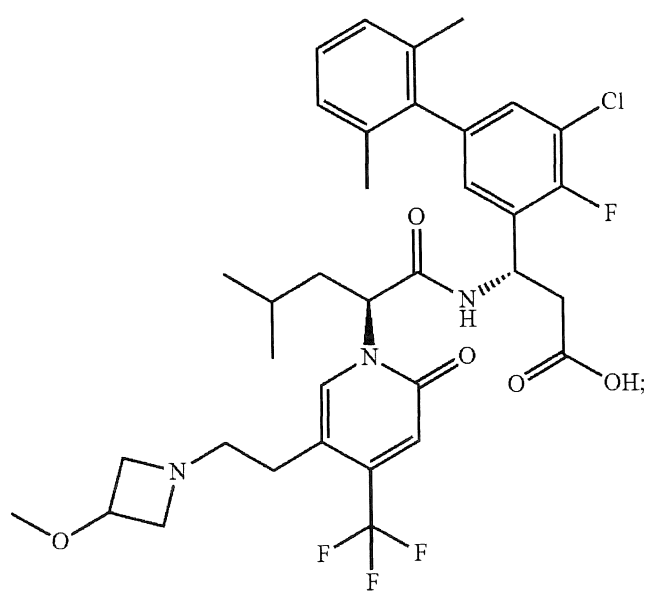
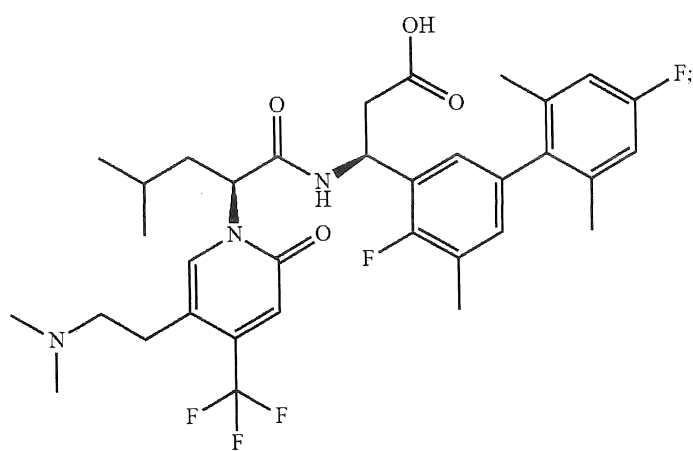
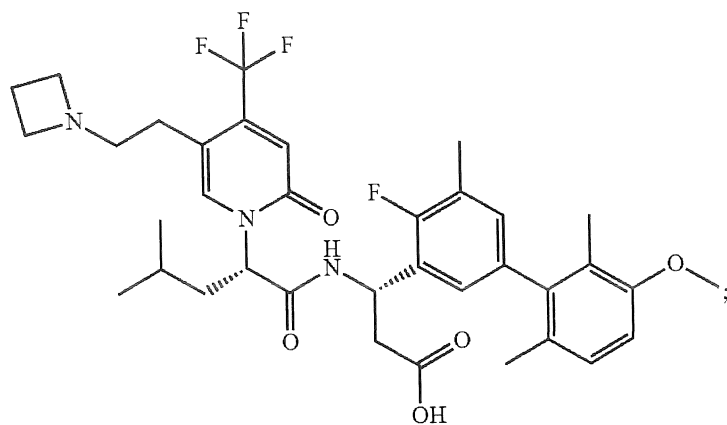
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-metyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

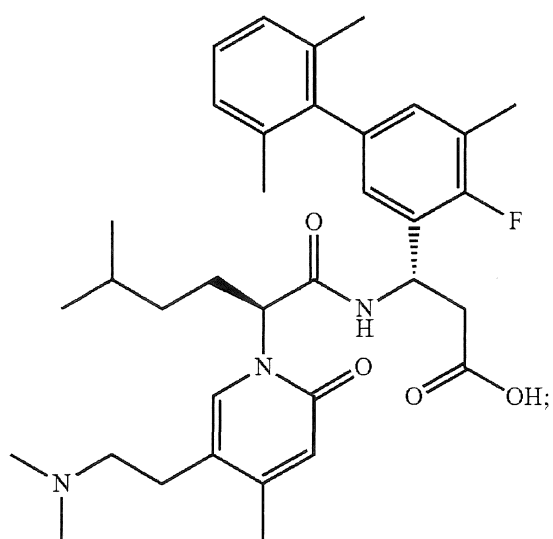
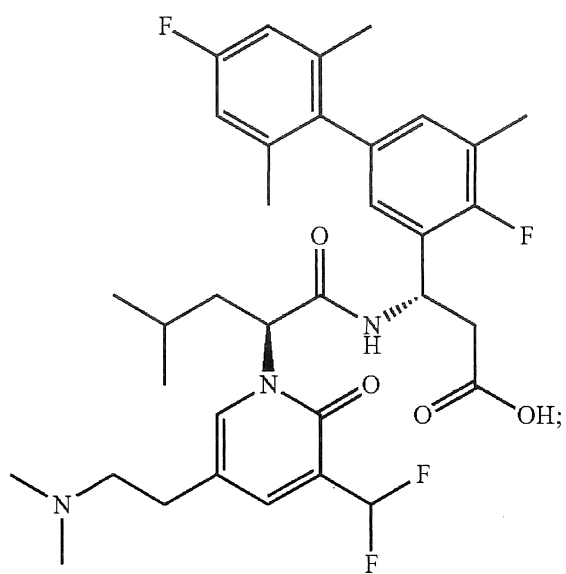
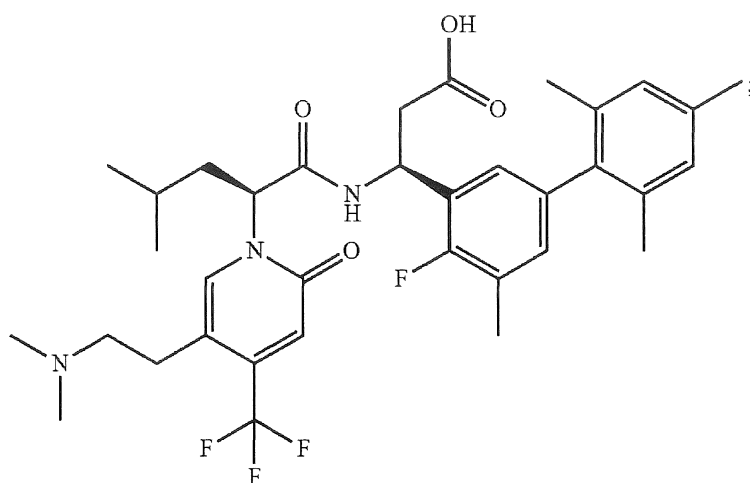
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-(3-floazetidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

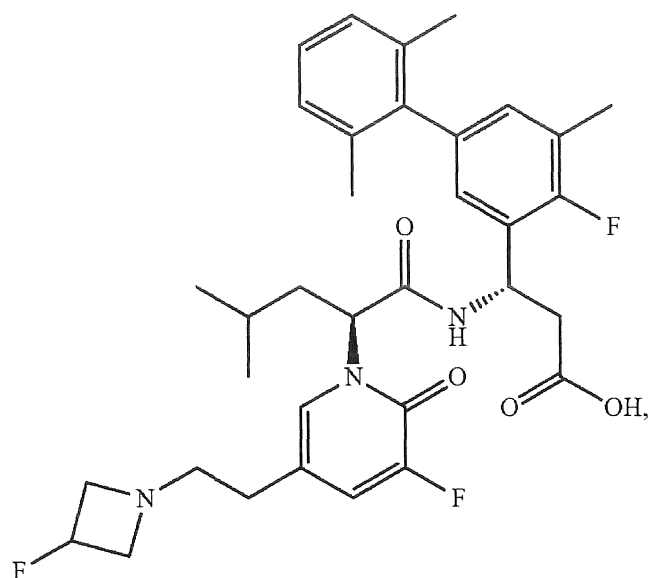
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-(4-flo-2',5,6'-trimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-flo-5-(2-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)etyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic, hoặc muối được dụng của nó.

13. Dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

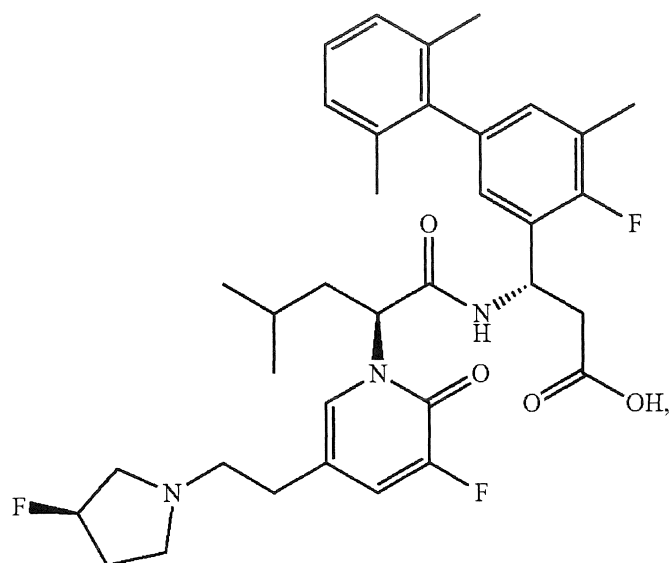






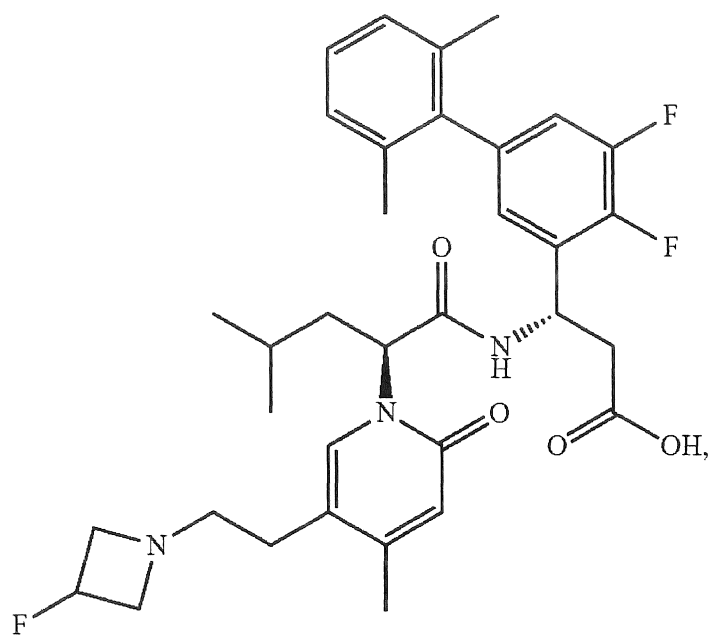


và



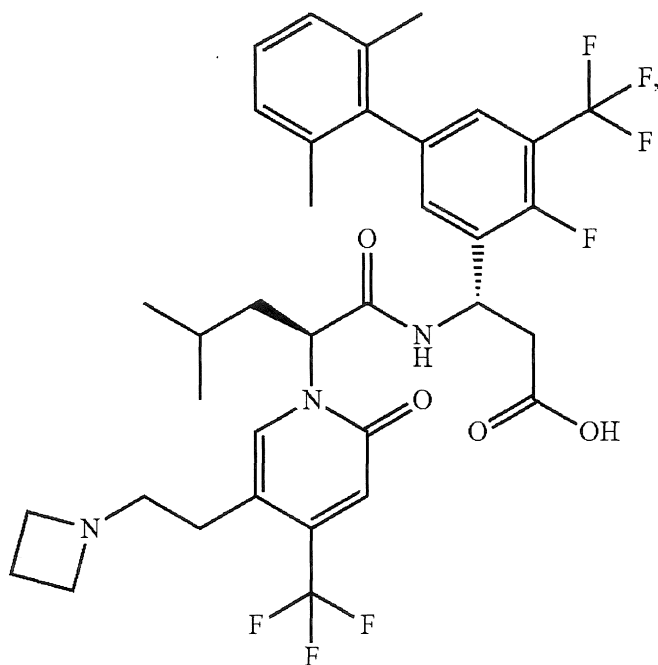
hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



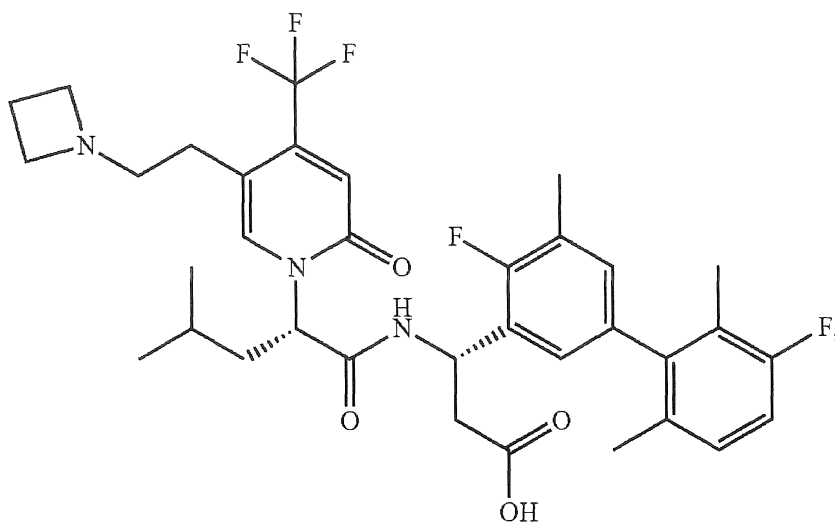
hoặc muối dược dụng của nó.

15. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



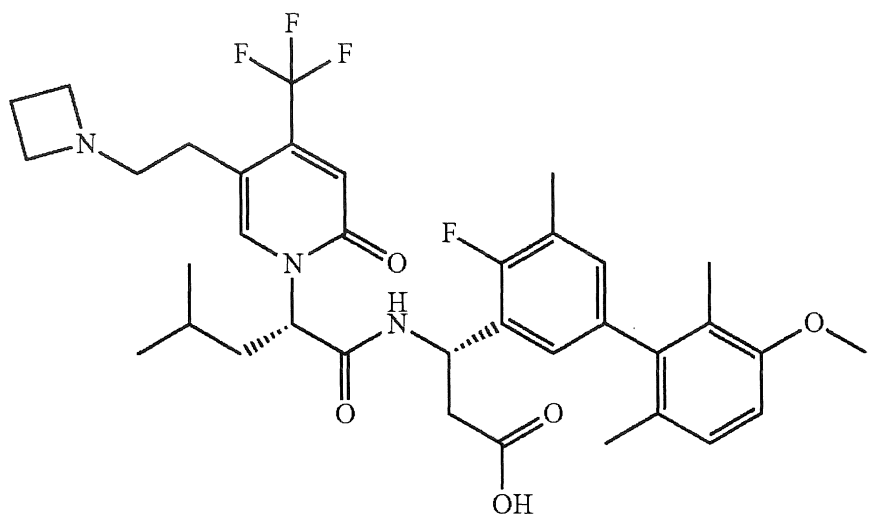
hoặc muối dược dụng của nó.

16. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



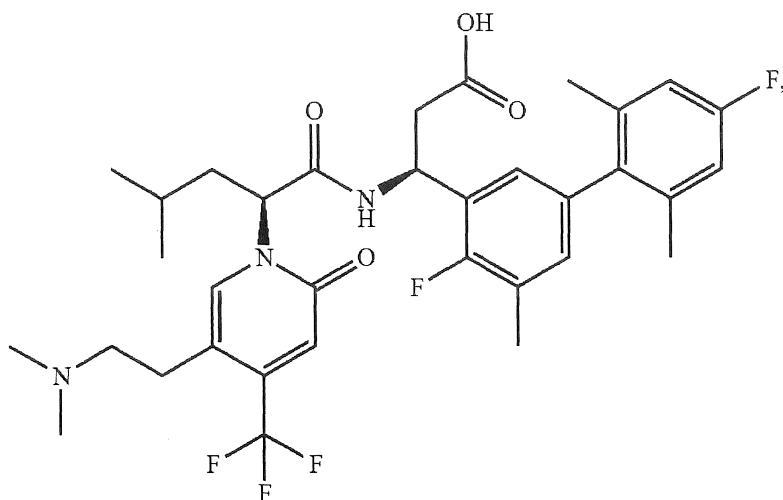
hoặc muối được dụng của nó.

17. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



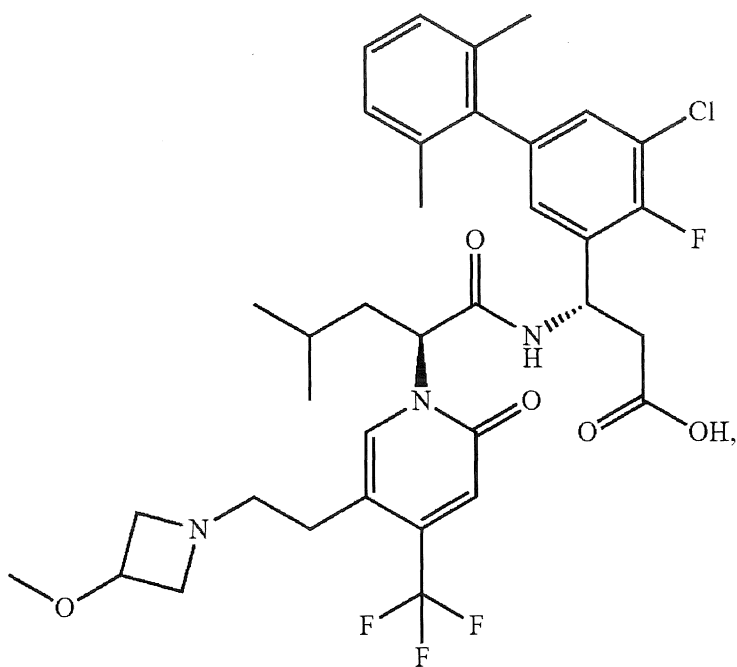
hoặc muối được dụng của nó.

18. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



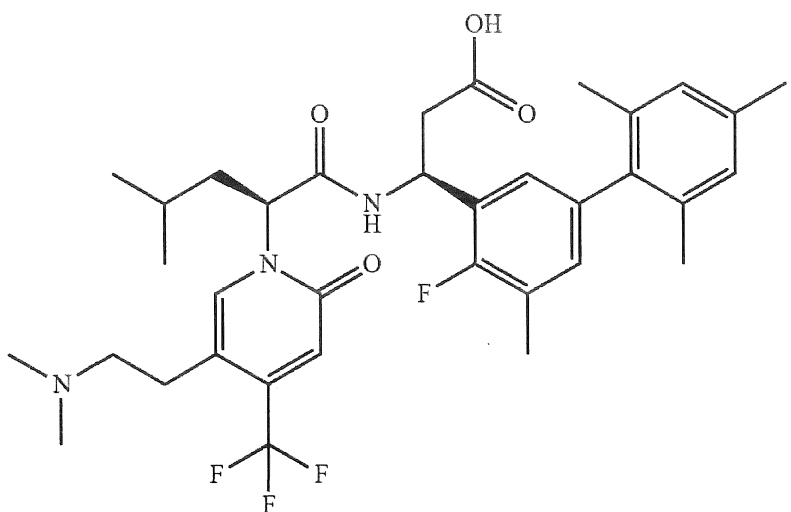
hoặc muối được dụng của nó.

19. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



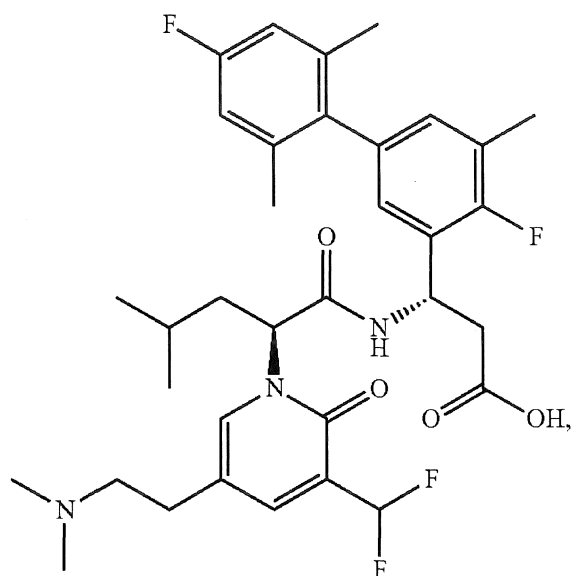
hoặc muối được dụng của nó.

20. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



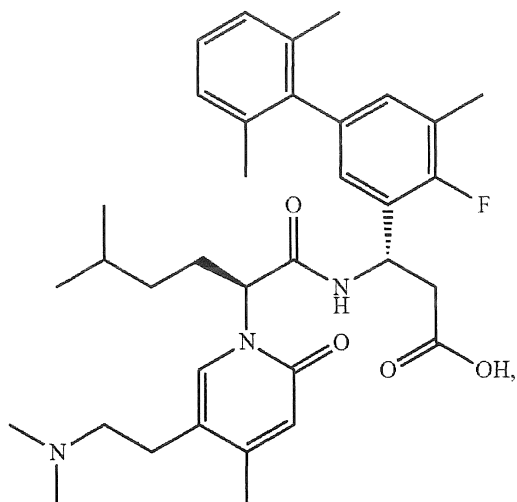
hoặc muối được dụng của nó.

21. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



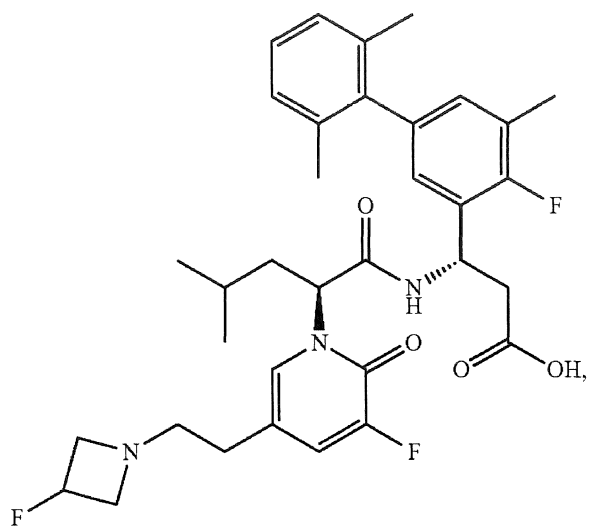
hoặc muối được dụng của nó.

22. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



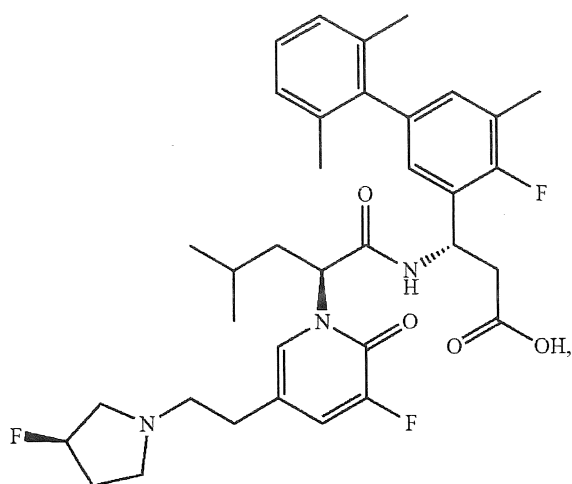
hoặc muối được dụng của nó.

23. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



hoặc muối được dụng của nó.

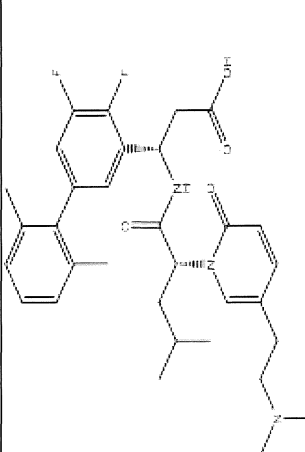
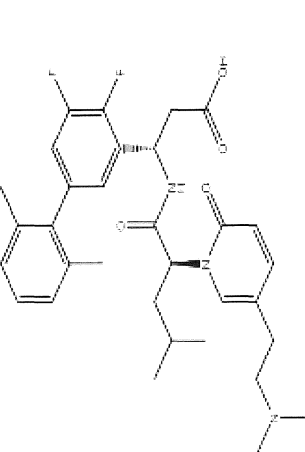
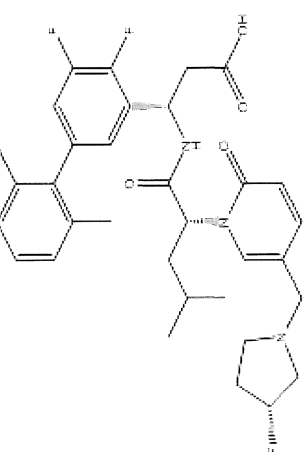
24. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó hợp chất là



hoặc muối được dụng của nó.

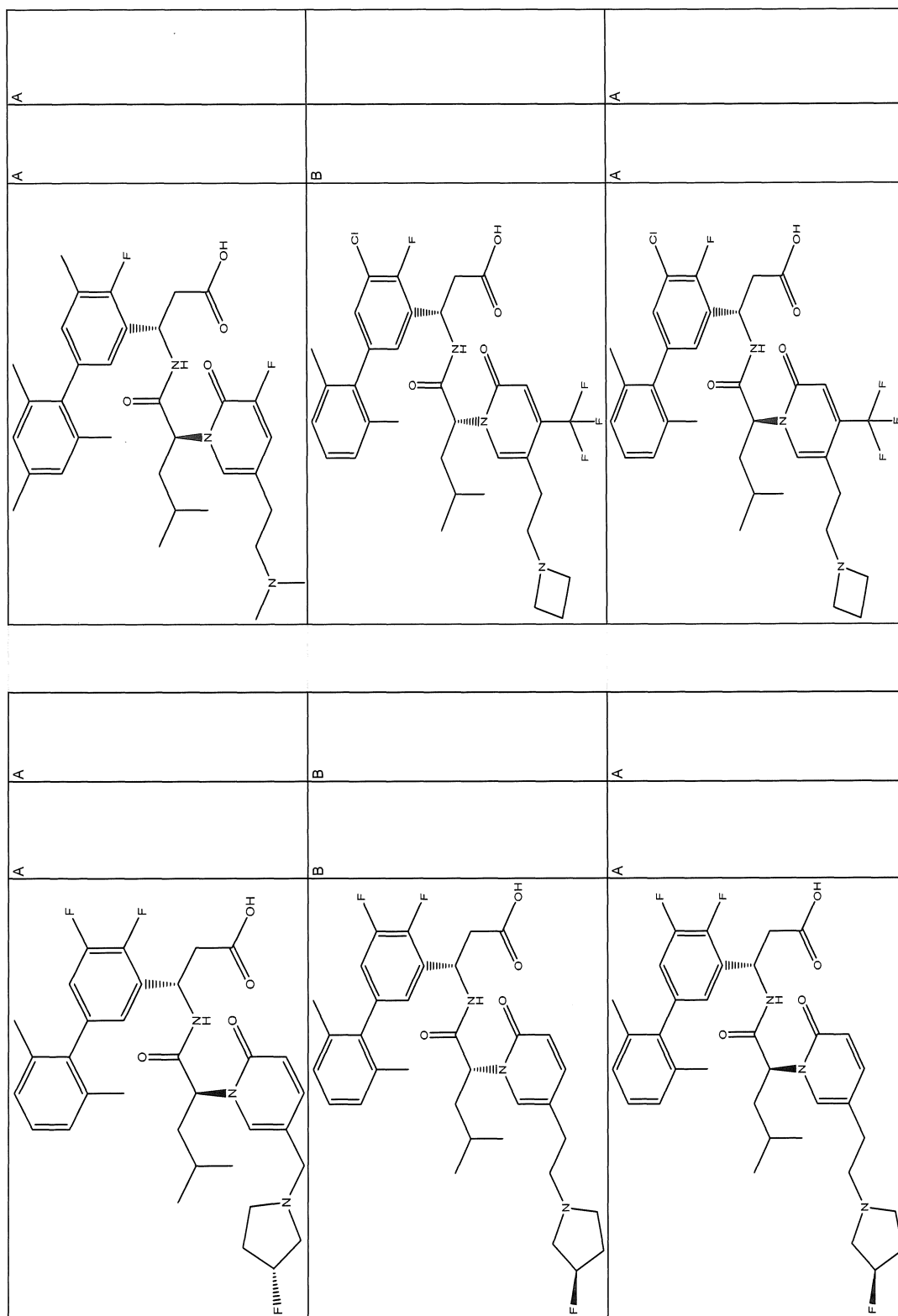
1/87

FIG. 1

Các hợp chất	a4b7.FP. Mn.CP.Ec to (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA Mn.CP.8 866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	A	C
	B	B

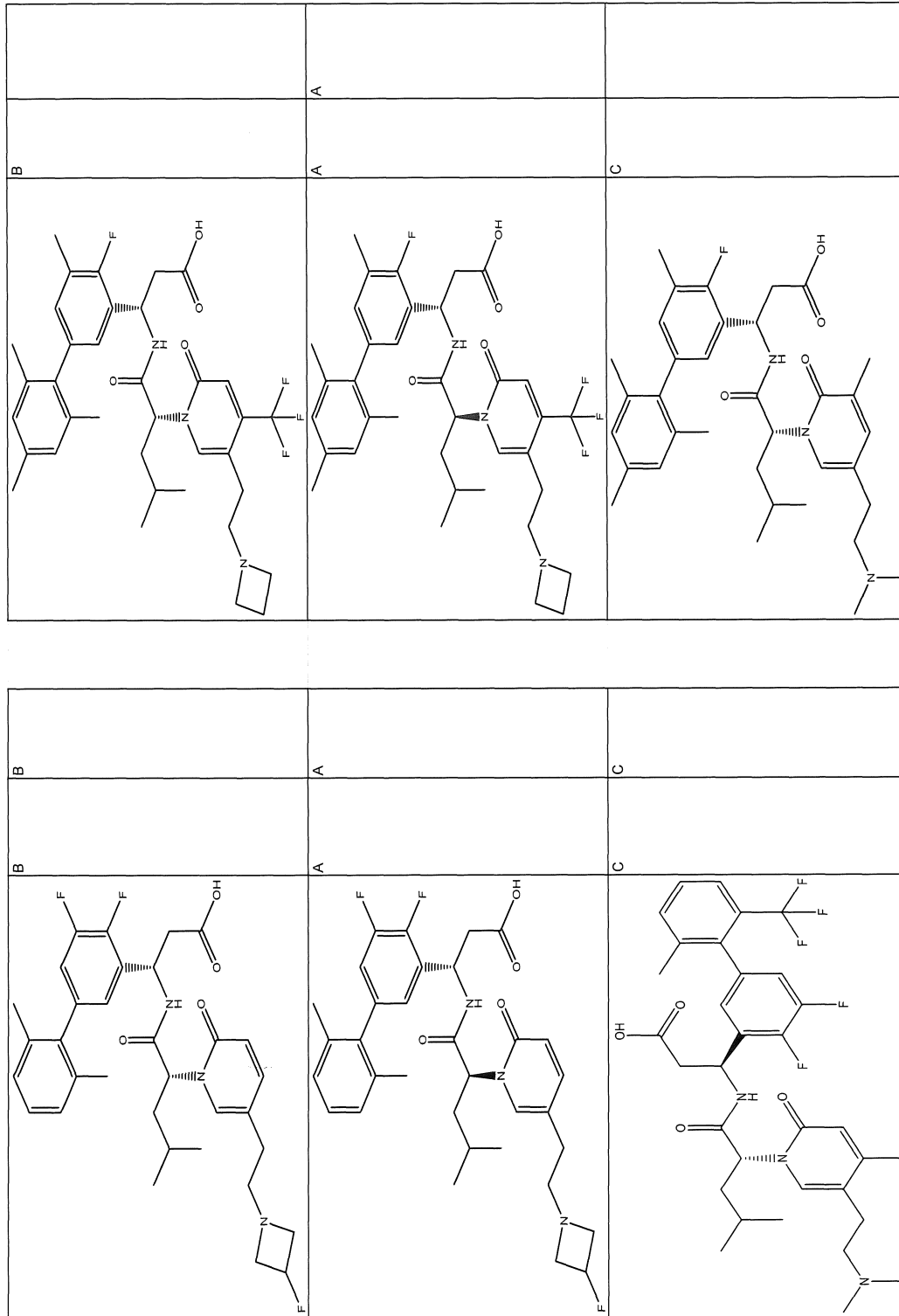
2/87

FIG. 1 (tiếp tục)



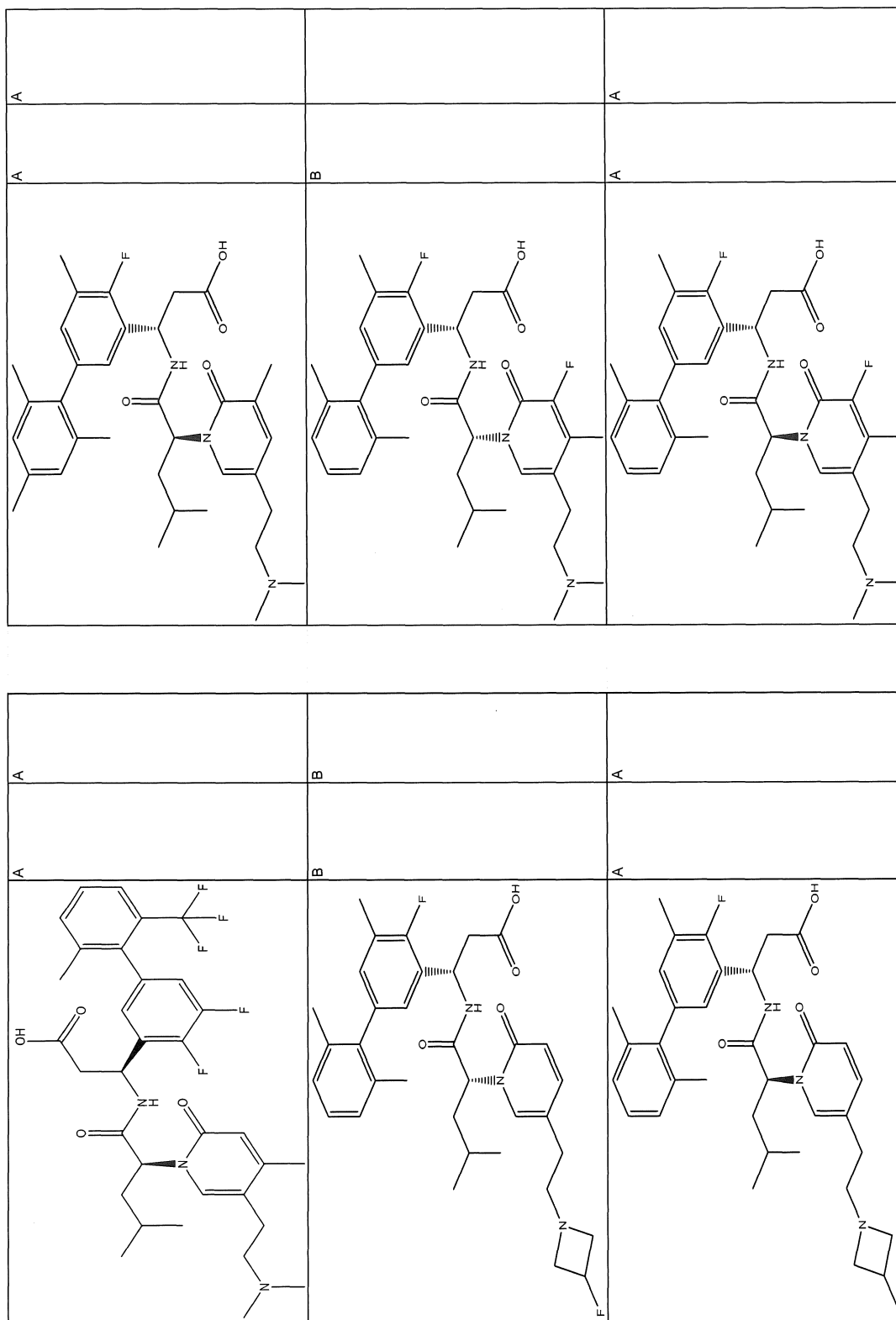
3/87

FIG. 1 (tiếp tục)



4/87

FIG. 1 (tiếp tục)



5/87

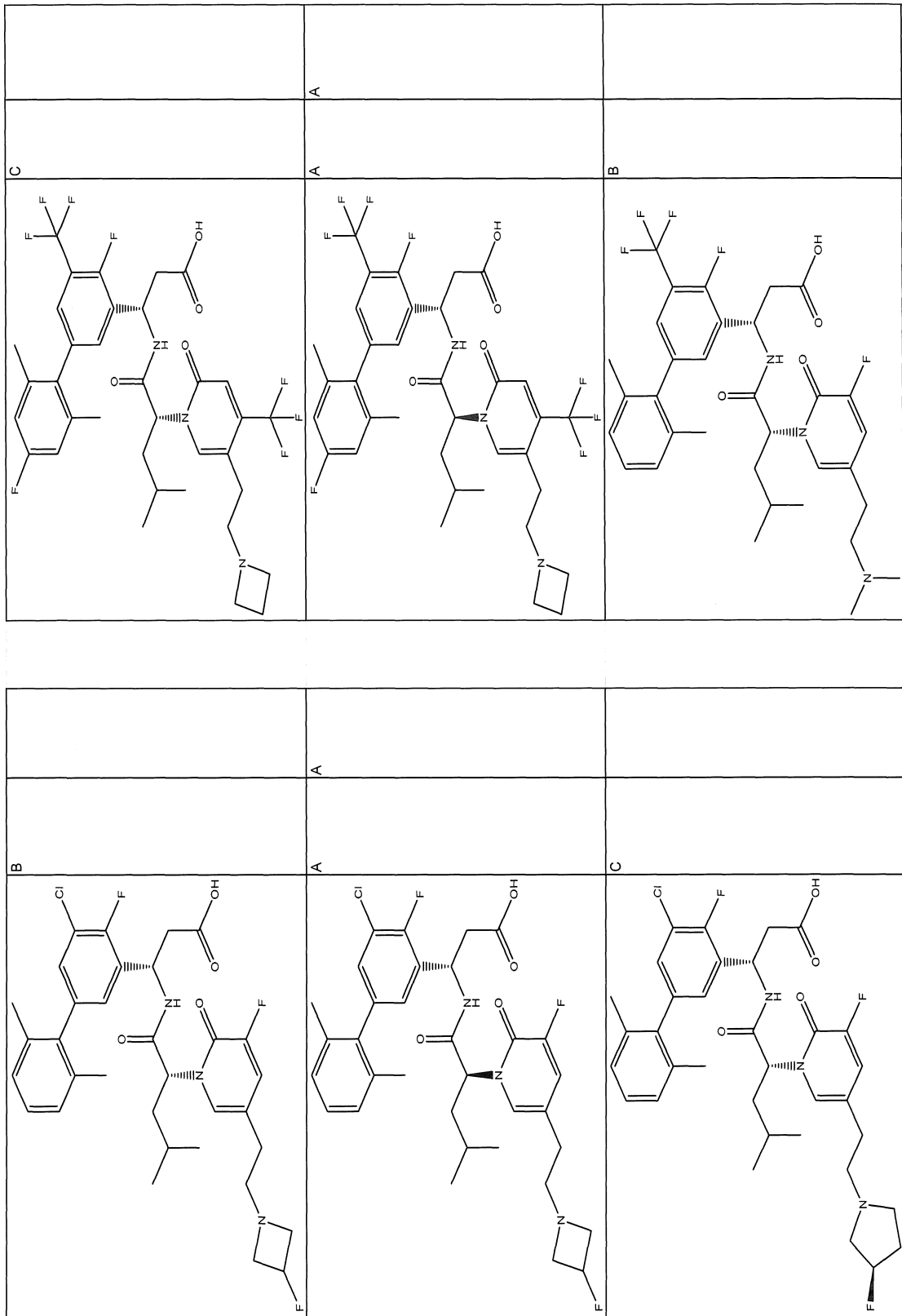


FIG. 1 (tiếp tục)

6/87

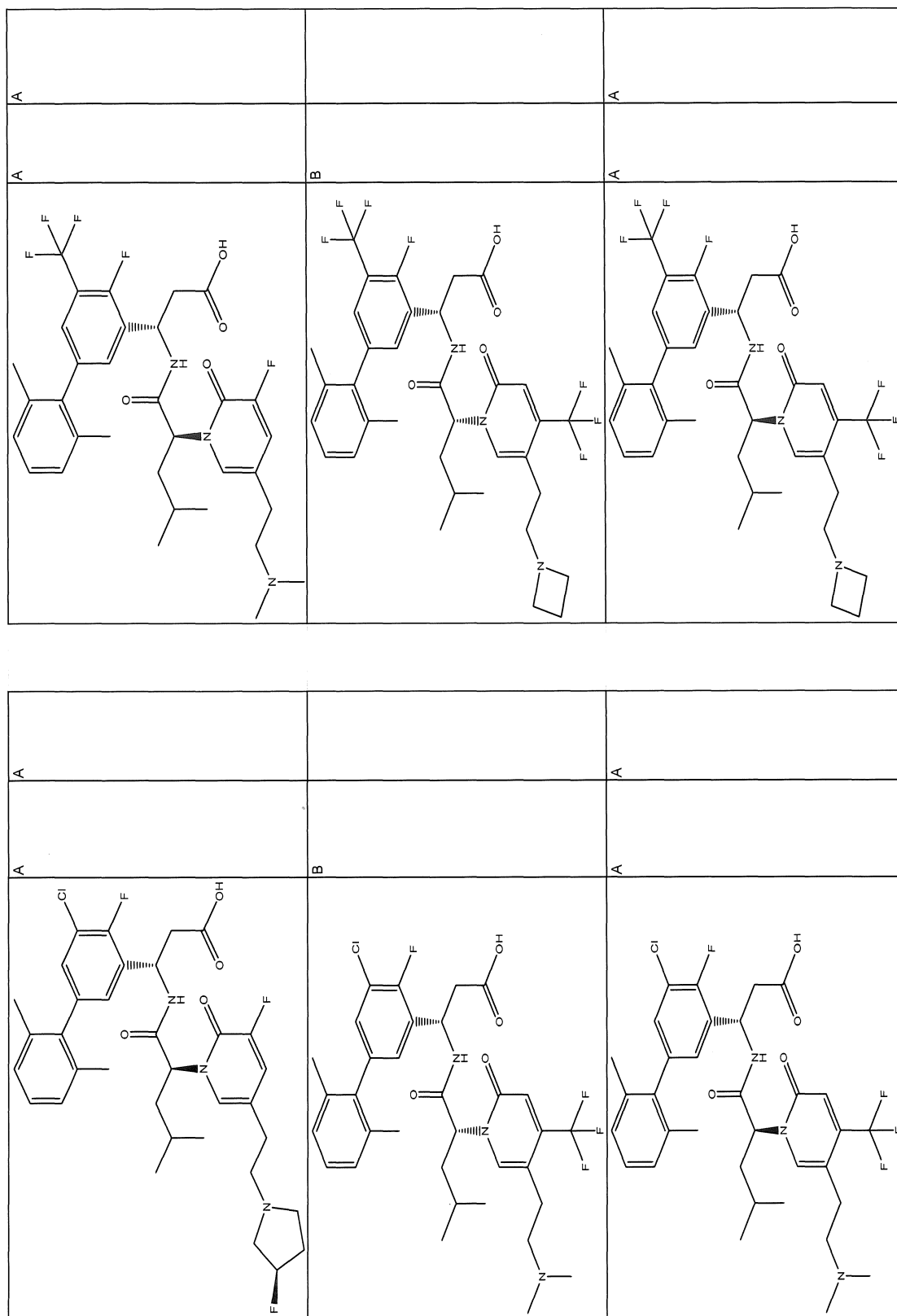
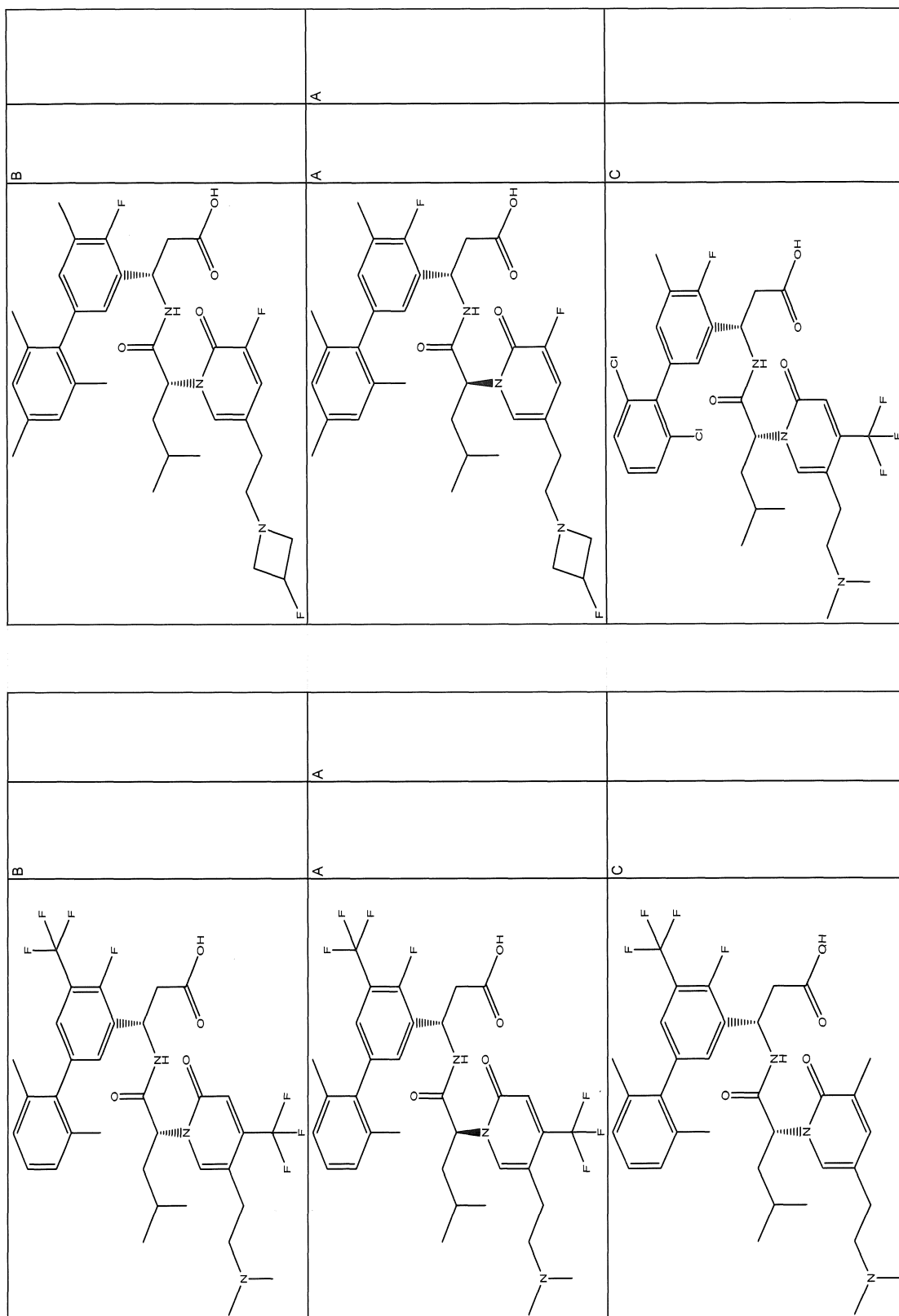


FIG. 1 (tiếp tục)



8/87

FIG. 1 (tiếp tục)

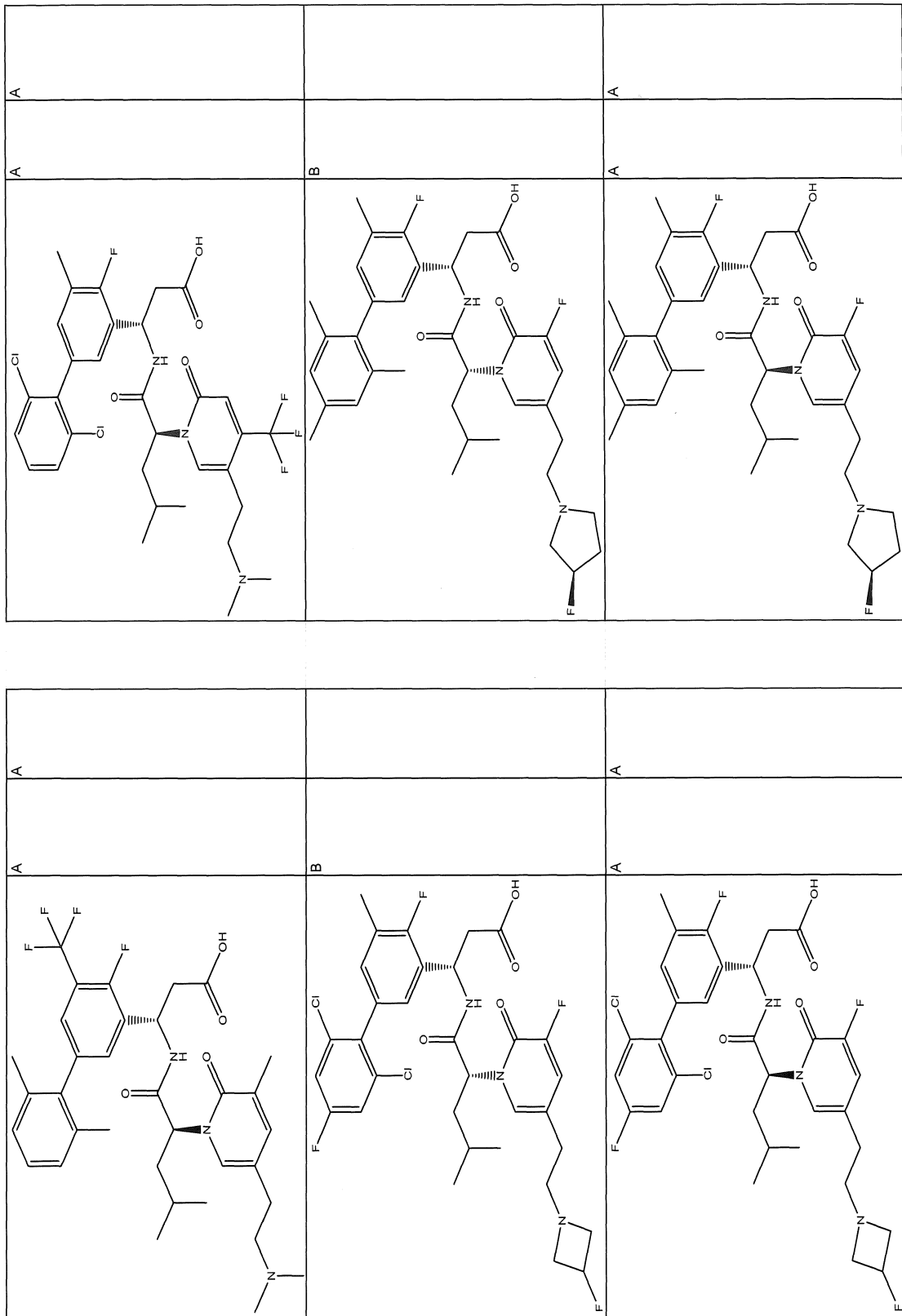
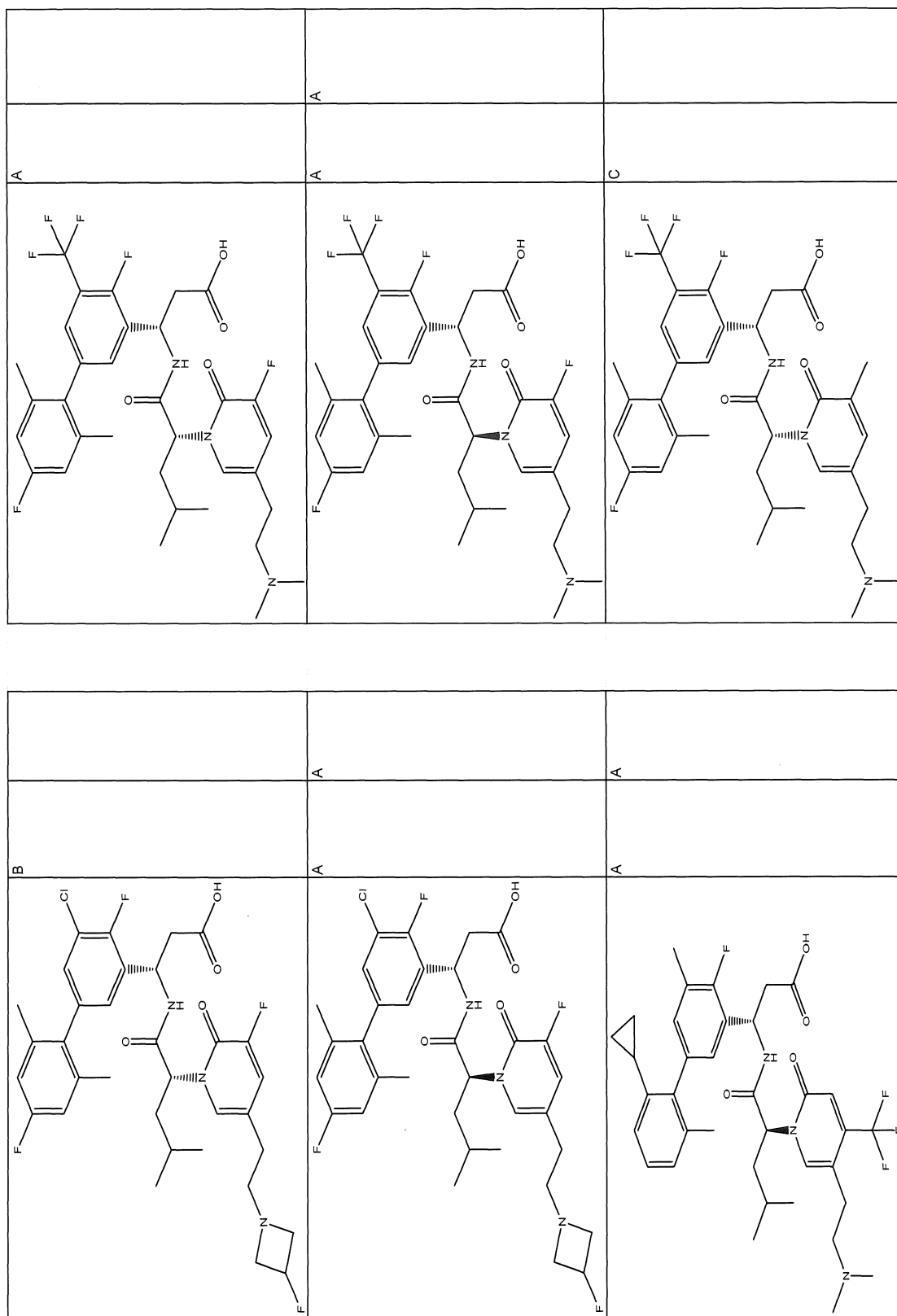
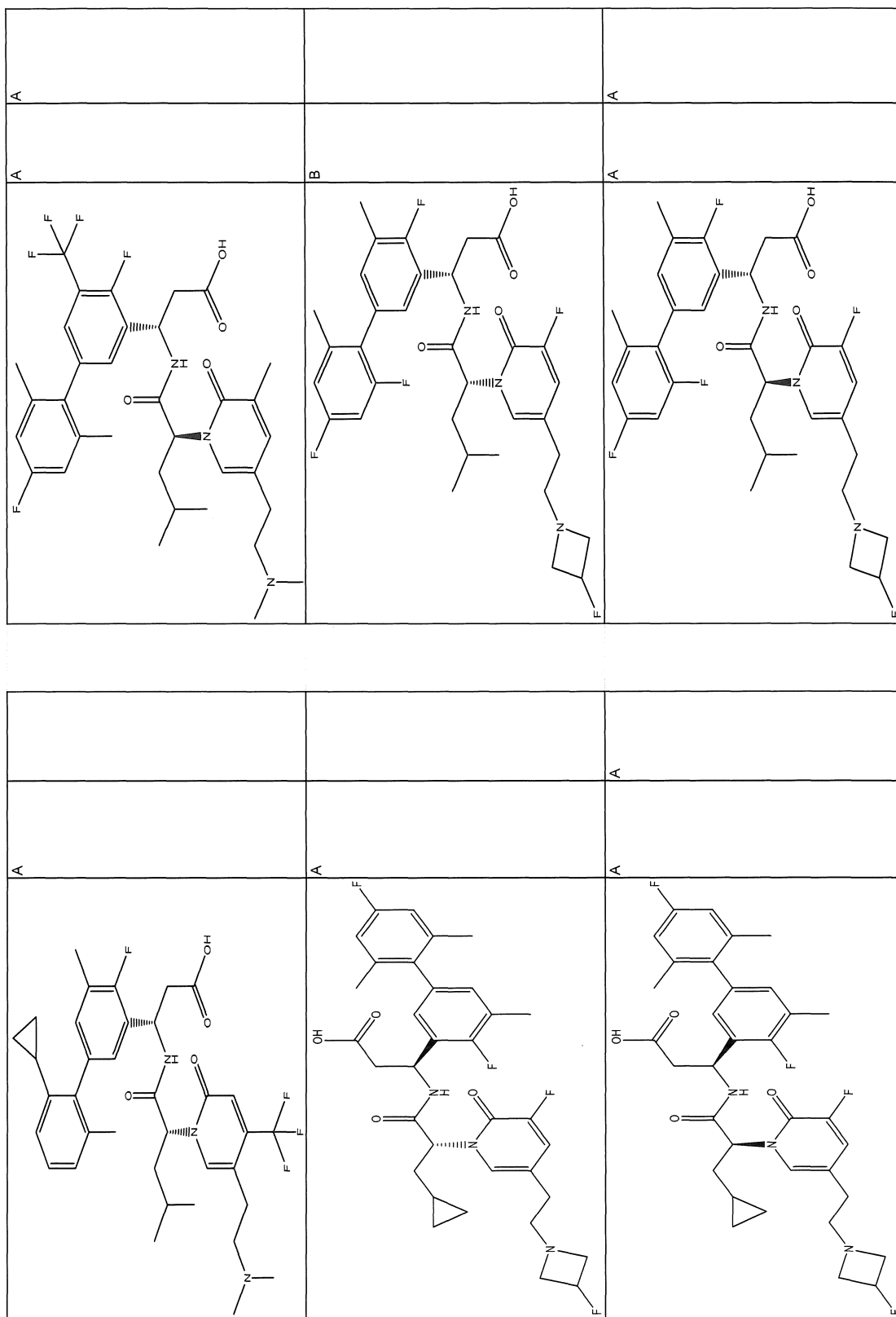


FIG. 1 (tiếp tục)



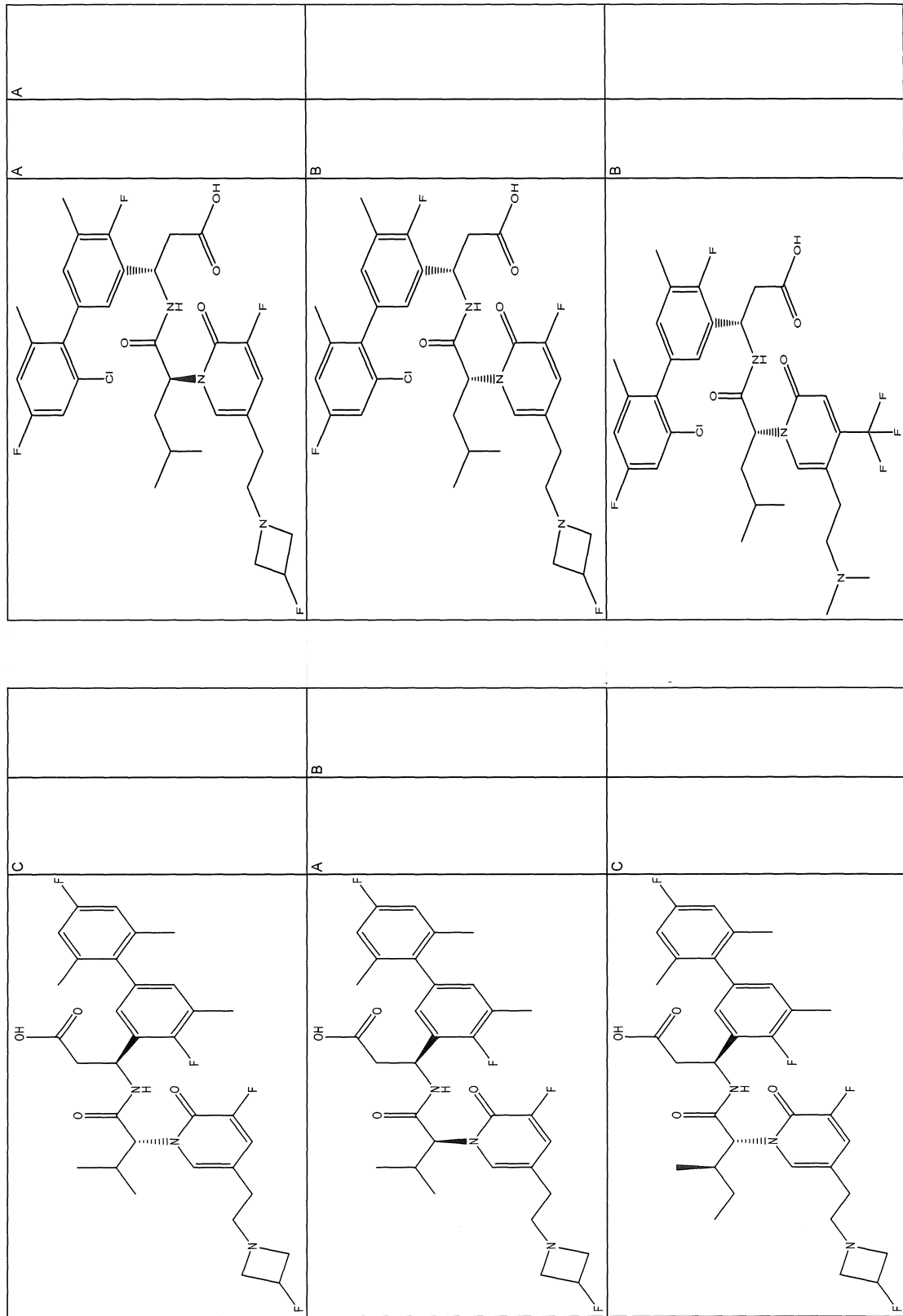
10/87

FIG. 1 (tiếp tục)



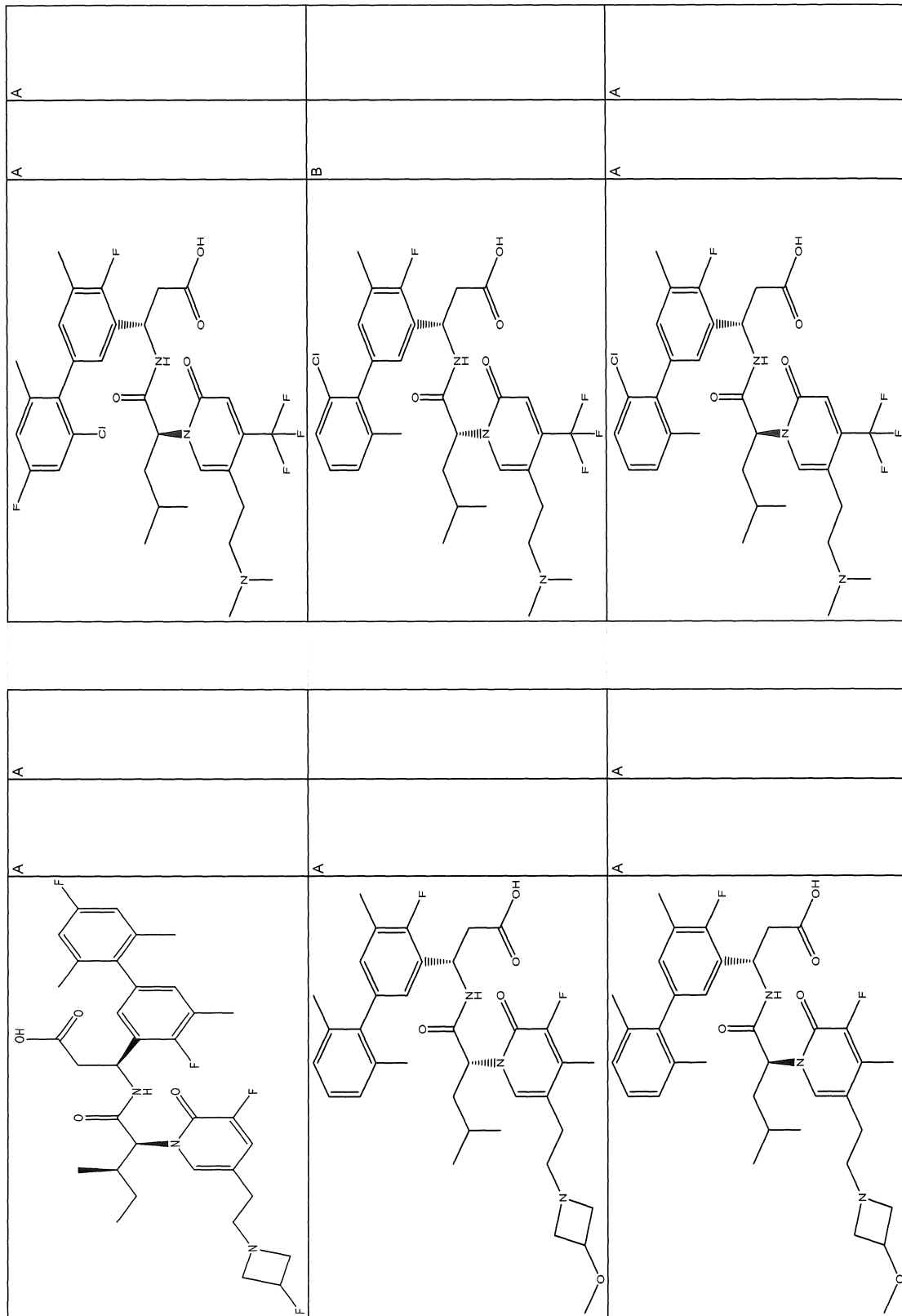
11/87

FIG. 1 (tiếp tục)



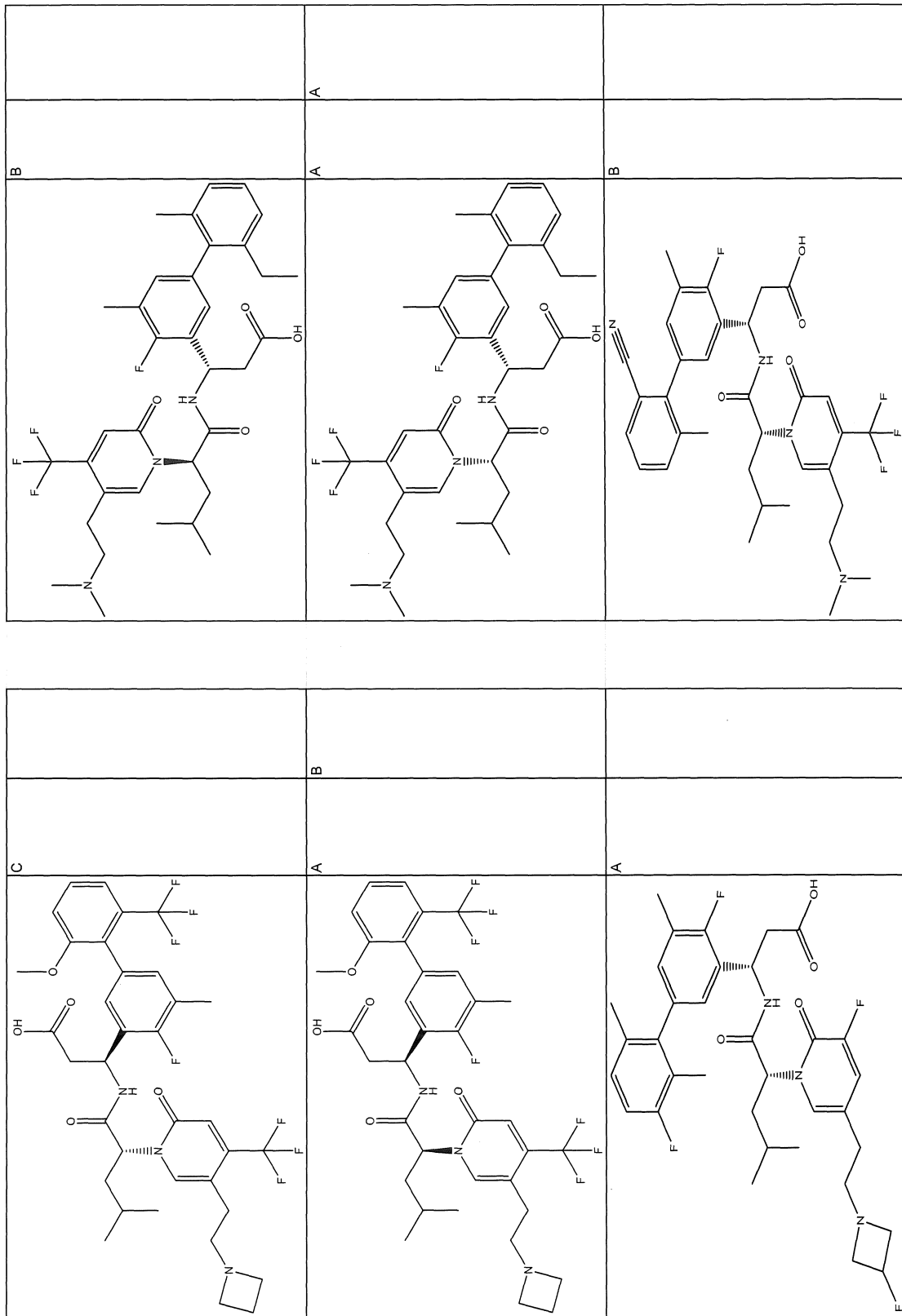
12/87

FIG. 1 (tiếp tục)



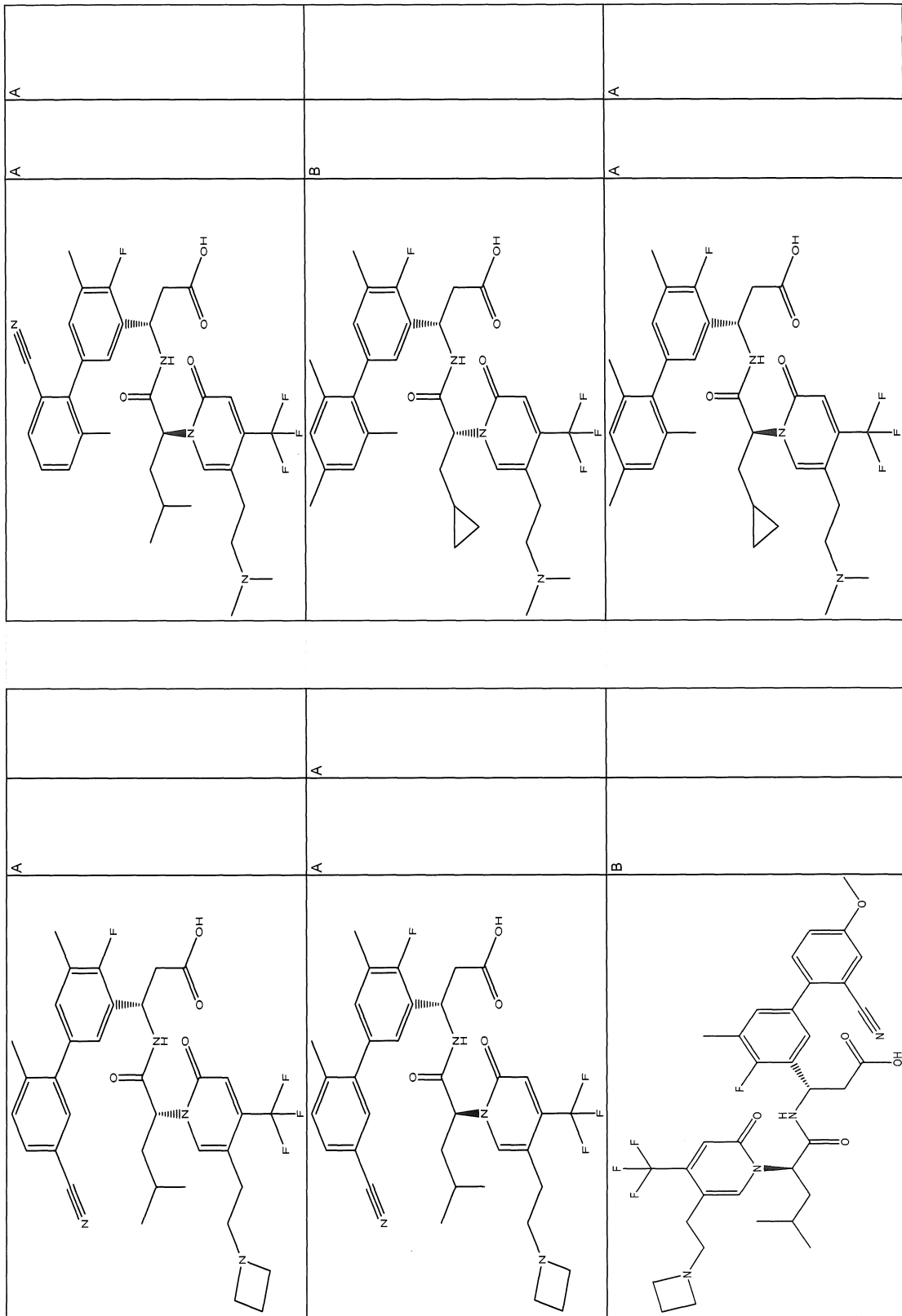
13/87

FIG. 1 (tiếp tục)



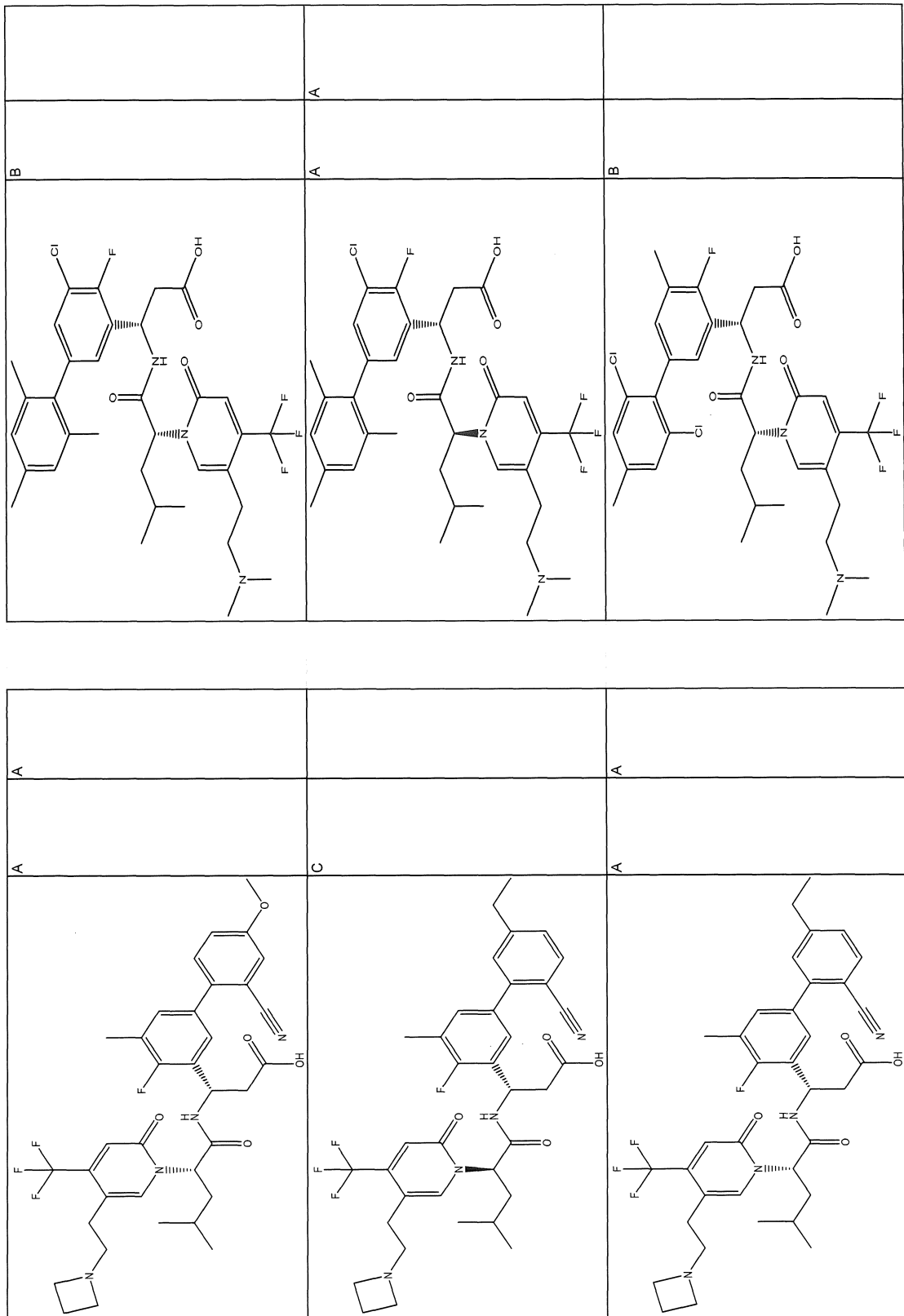
14/87

FIG. 1 (tiếp tục)



15/87

FIG. 1 (tiếp tục)



16/87

FIG. 1 (tiếp tục)

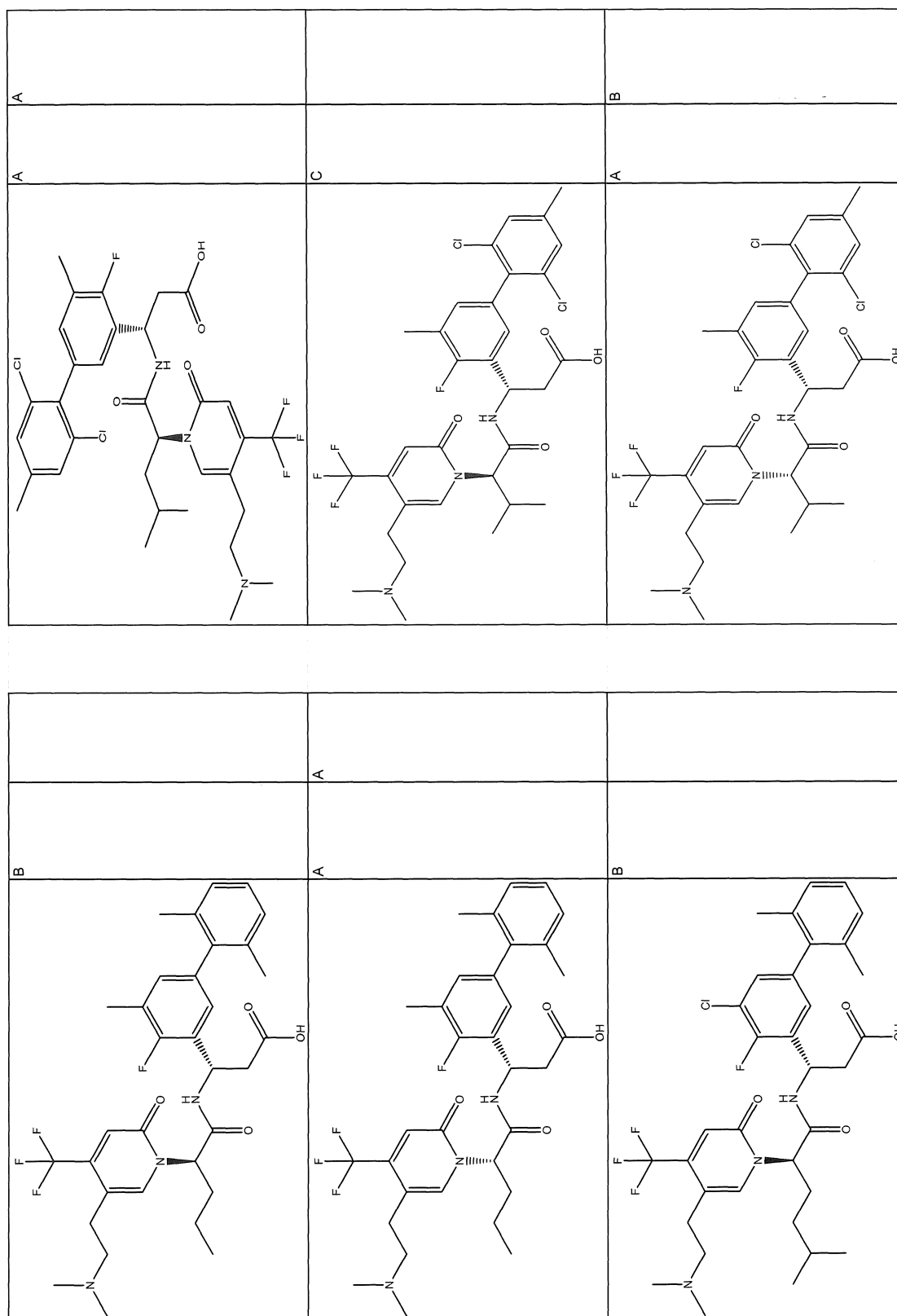
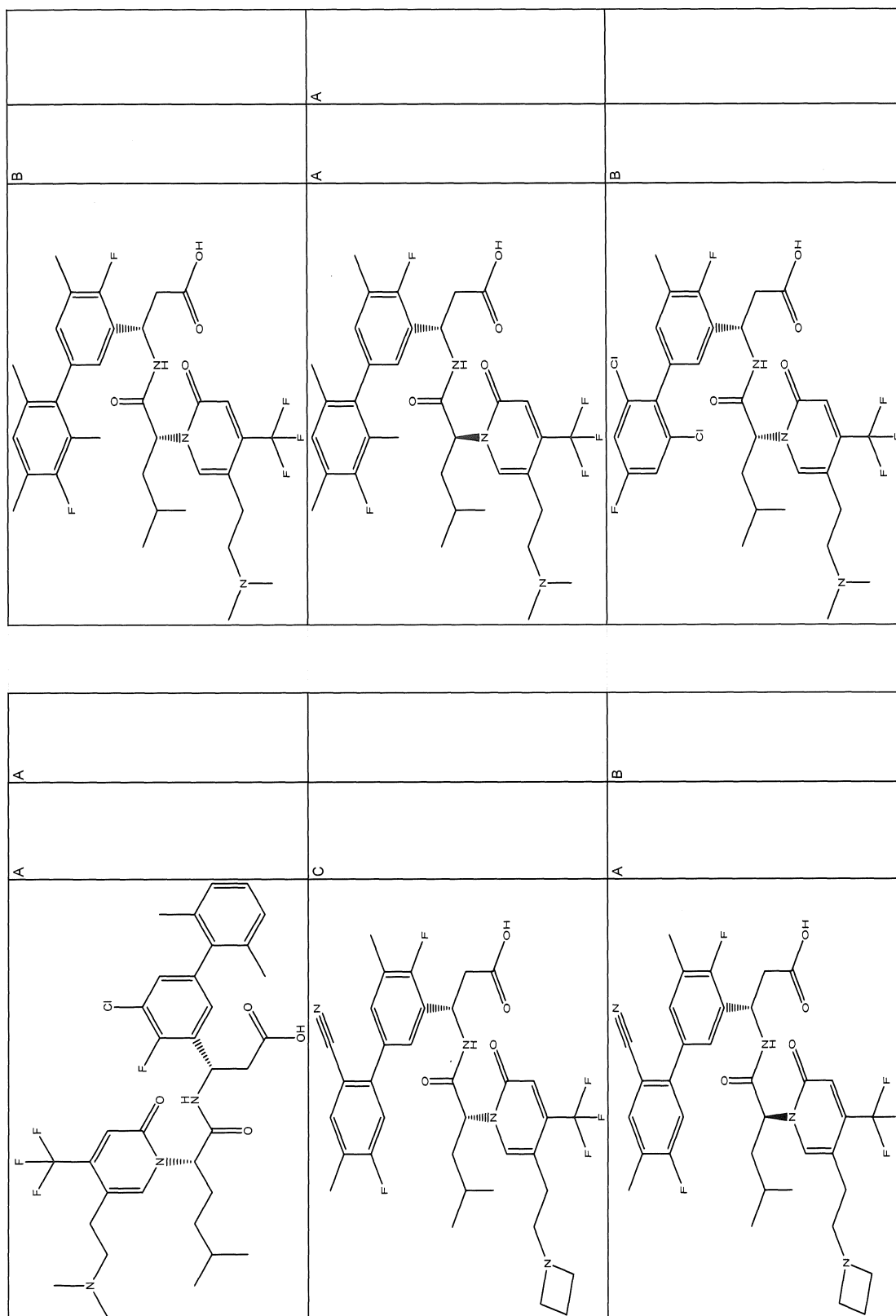
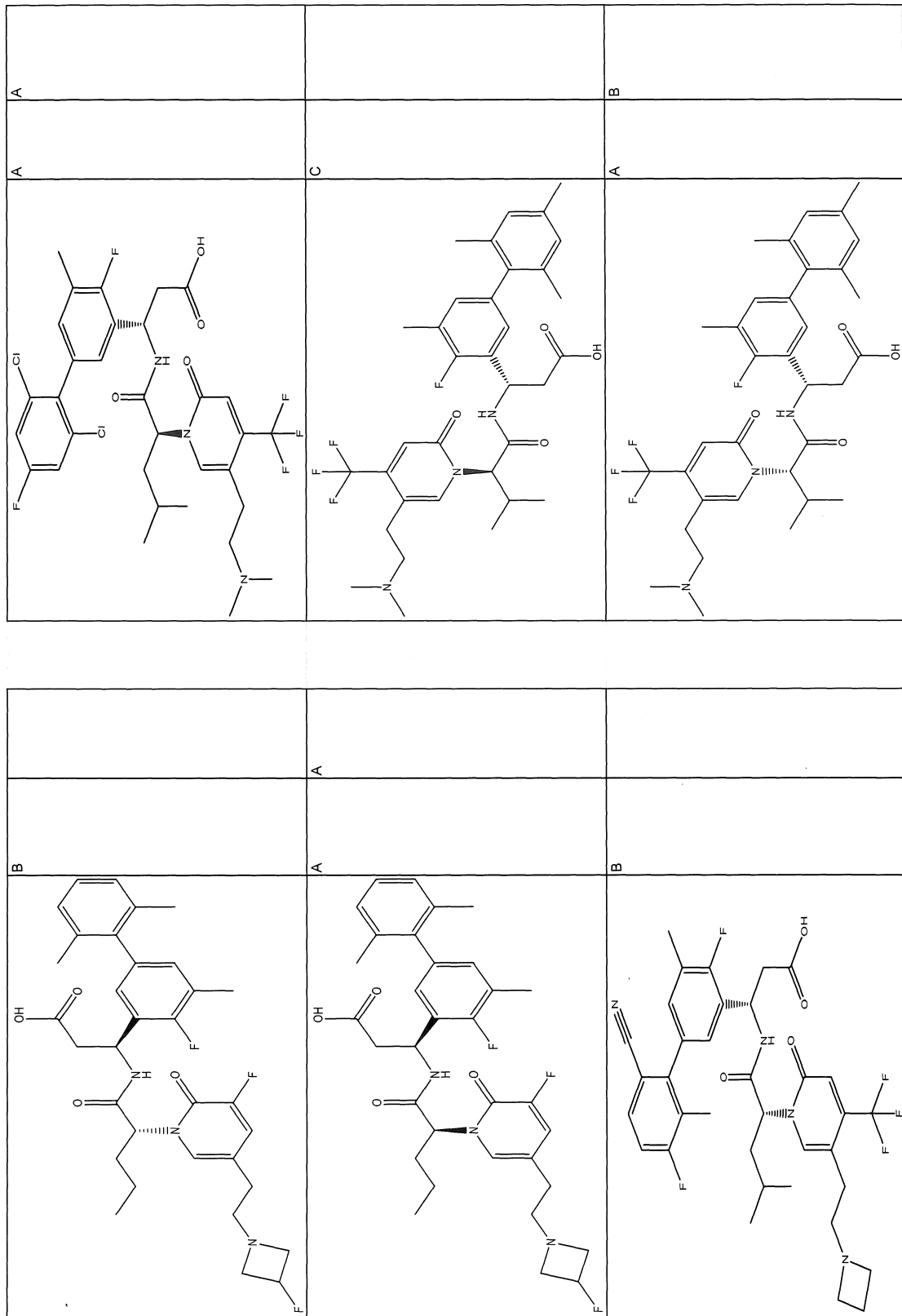


FIG. 1 (tiếp tục)



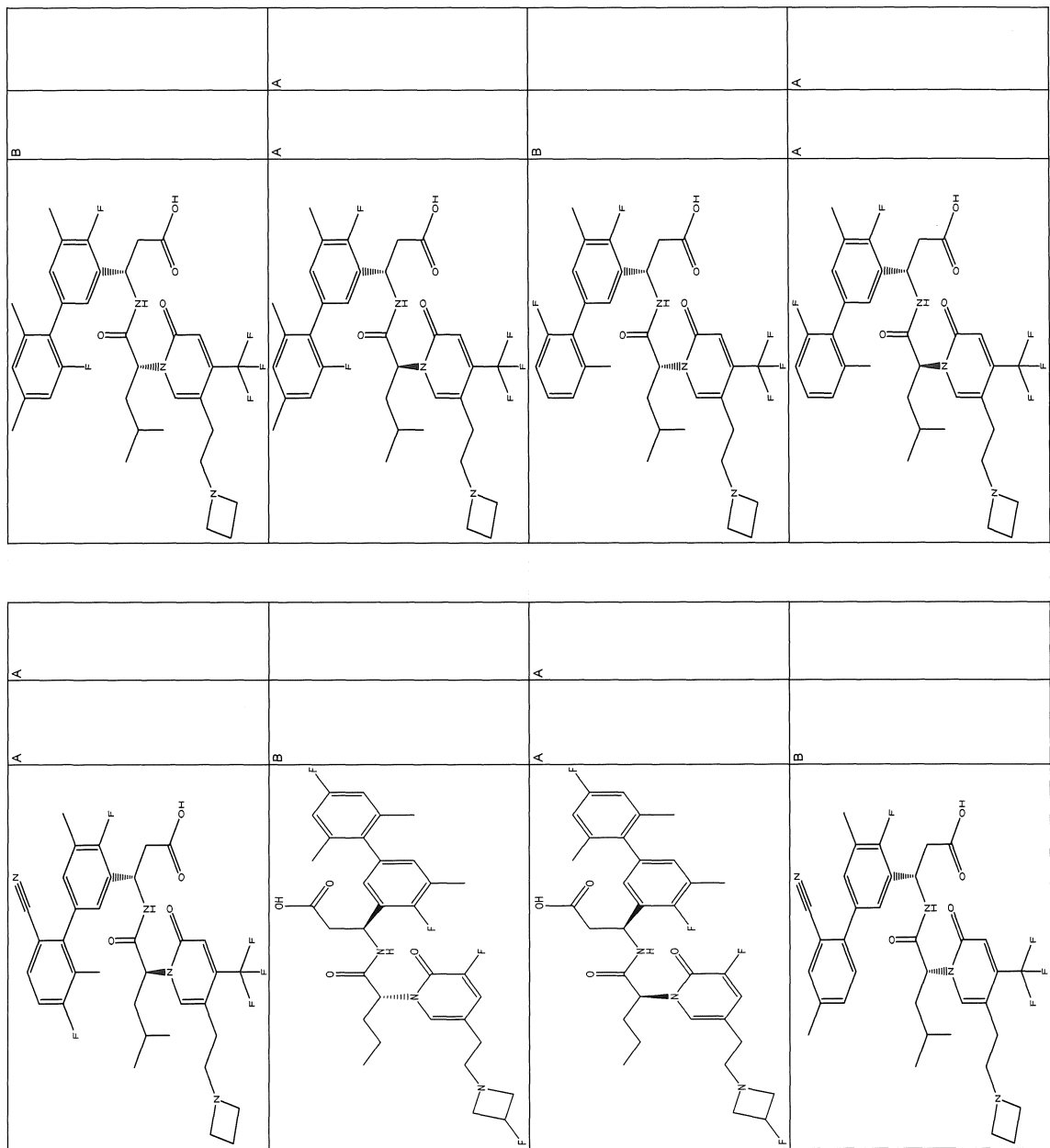
18/87

FIG. 1 (tiếp tục)



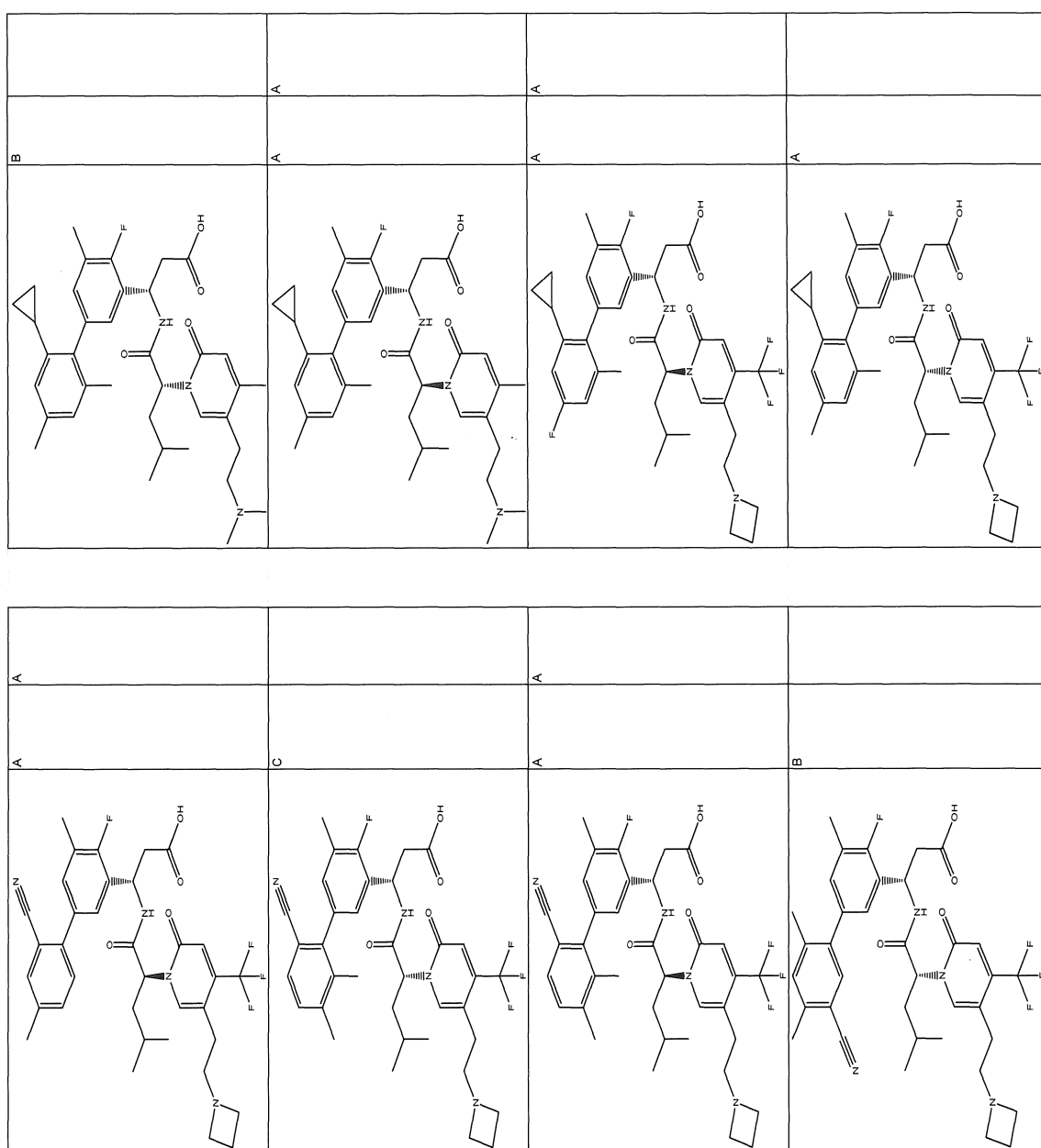
19/87

FIG. 1 (tiếp tục)



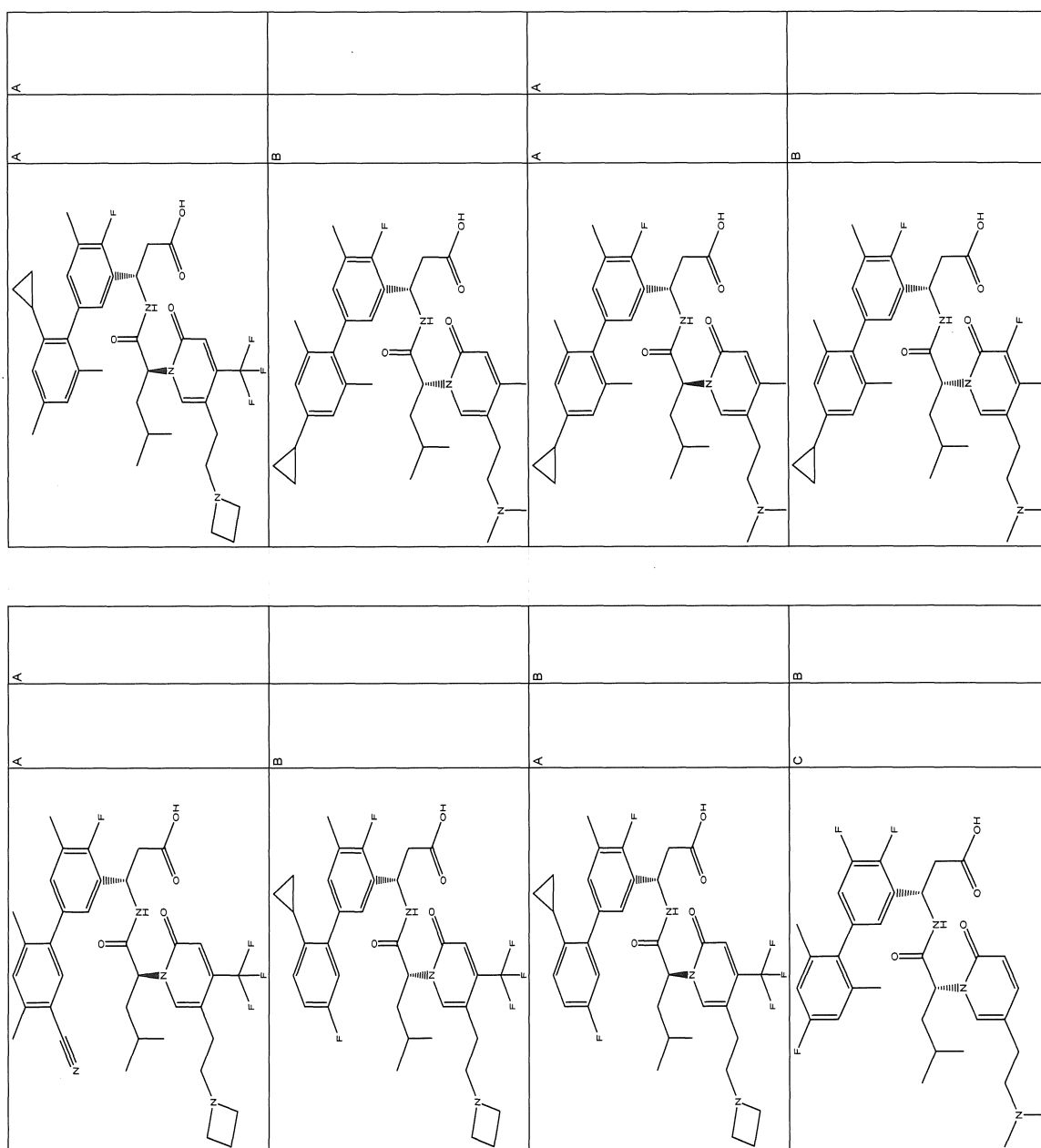
20/87

FIG. 1 (tiếp tục)



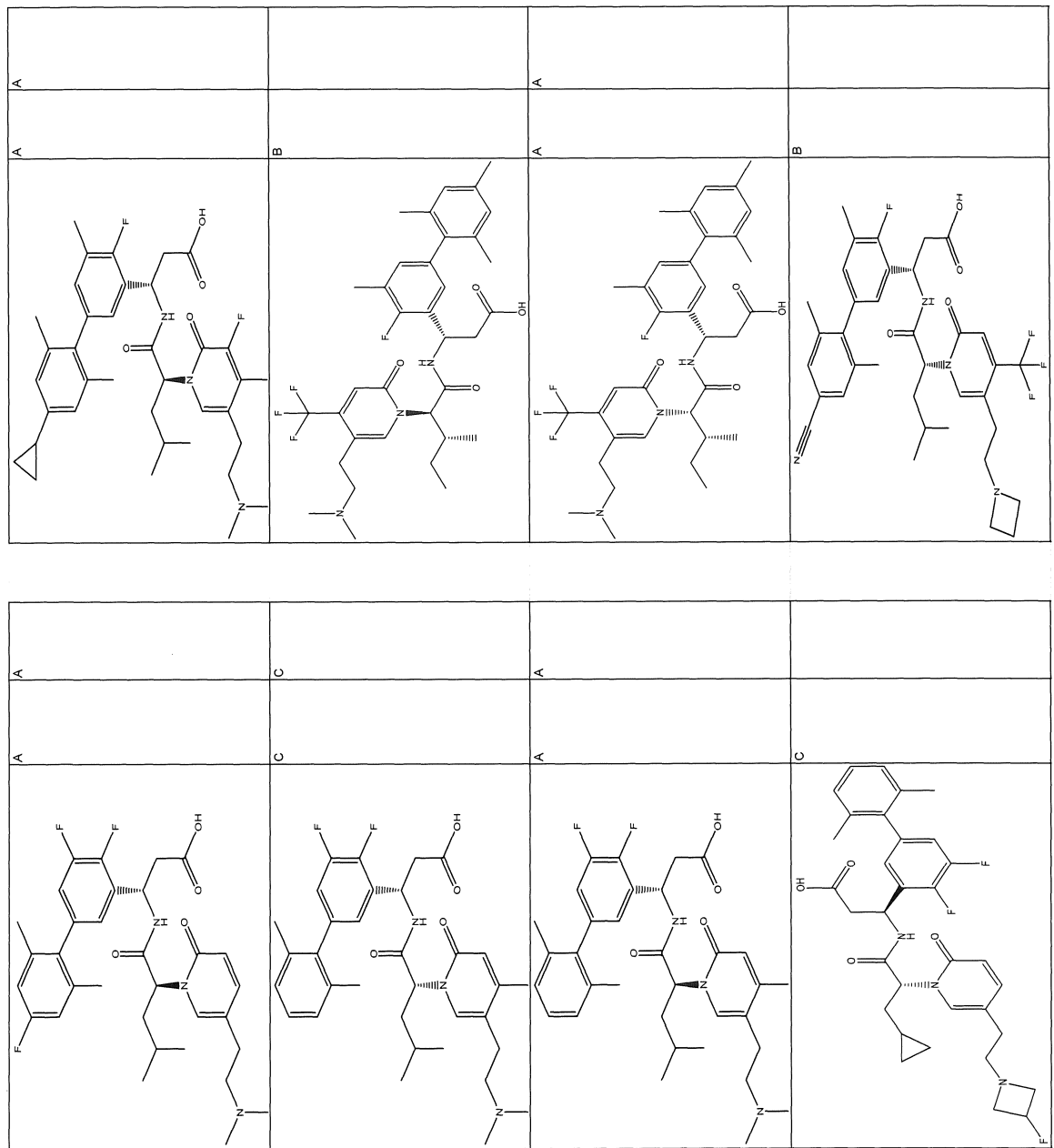
21/87

FIG. 1 (tiếp tục)



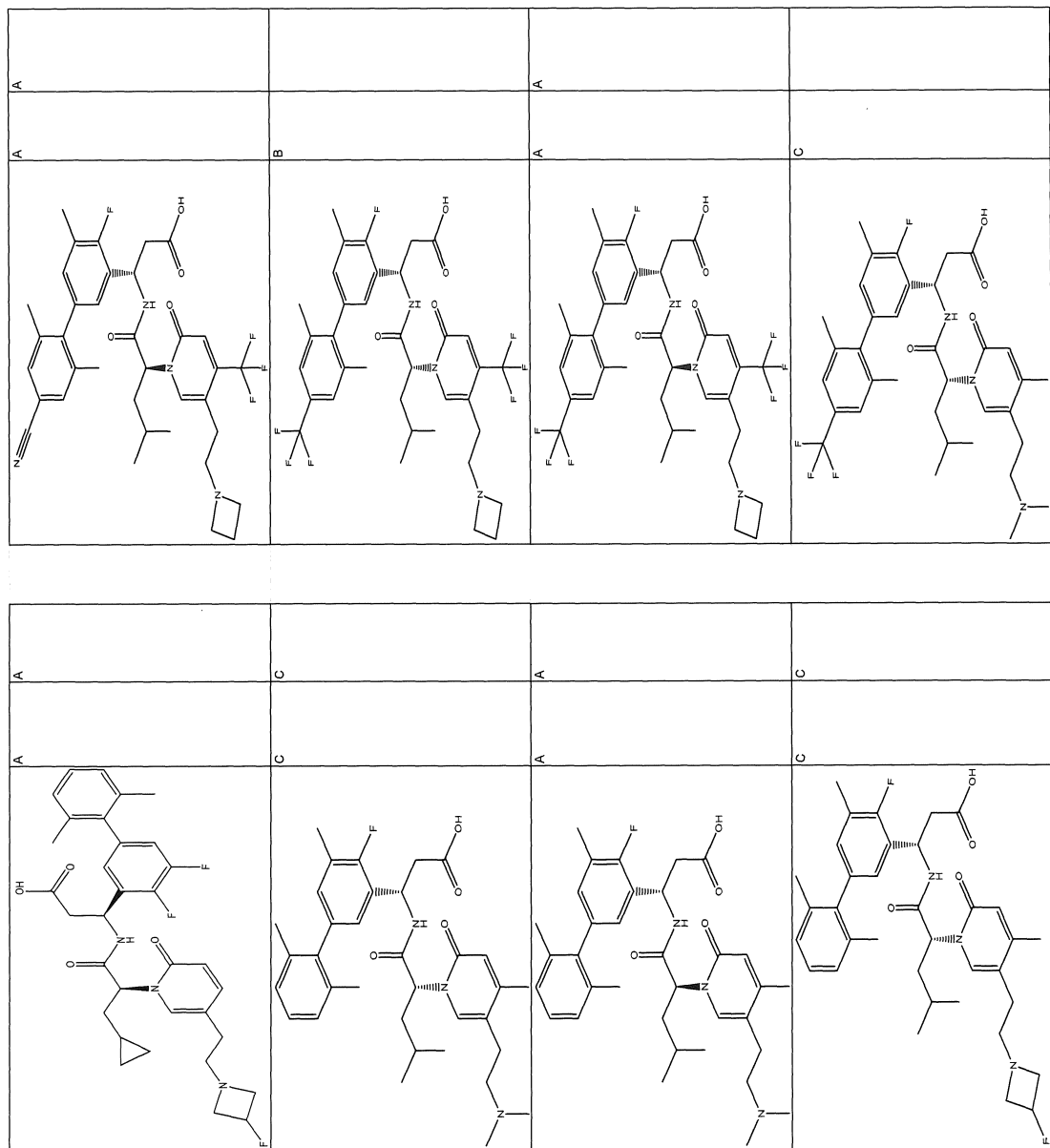
22/87

FIG. 1 (tiếp tục)



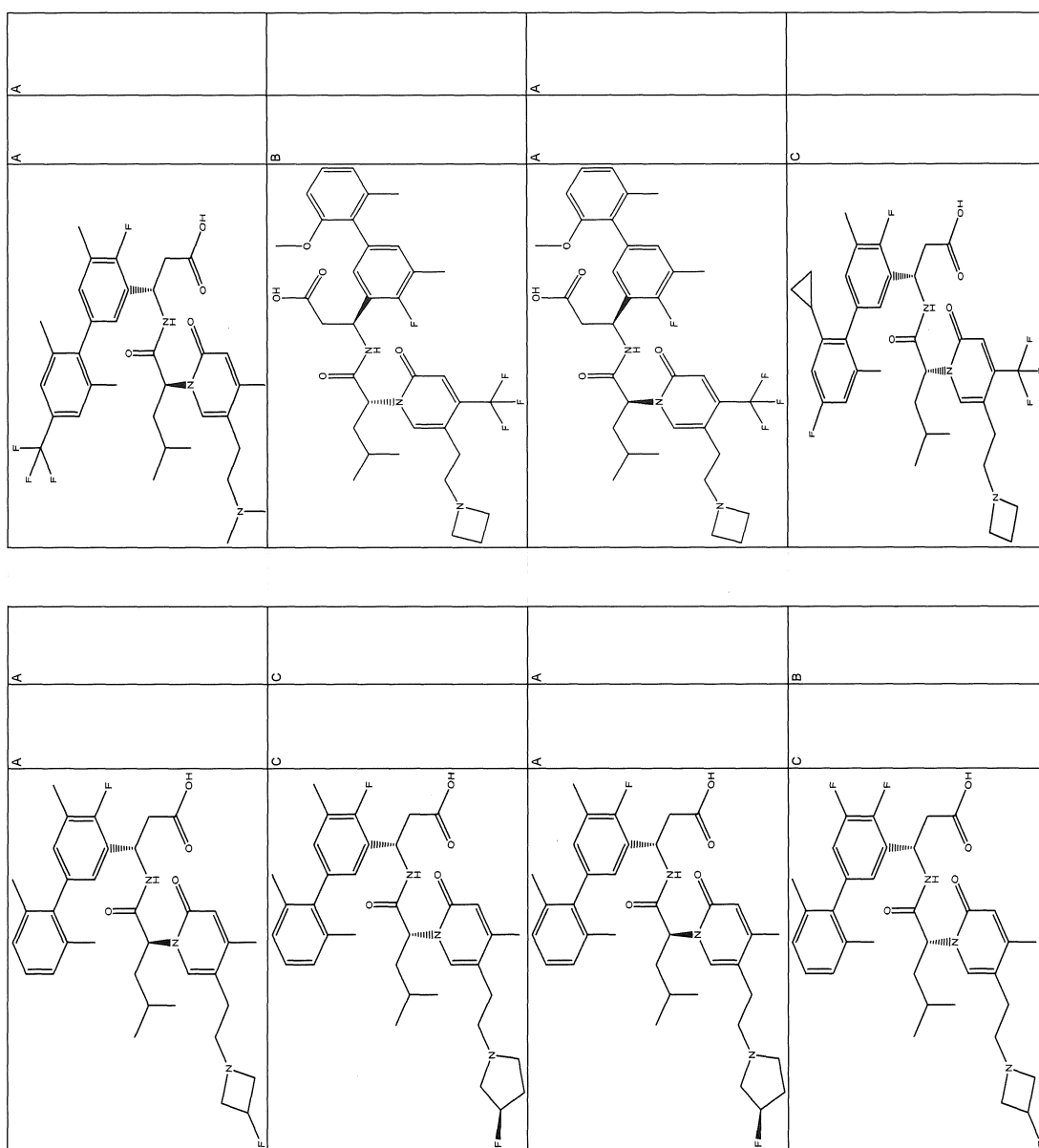
23/87

FIG. 1 (tiếp tục)



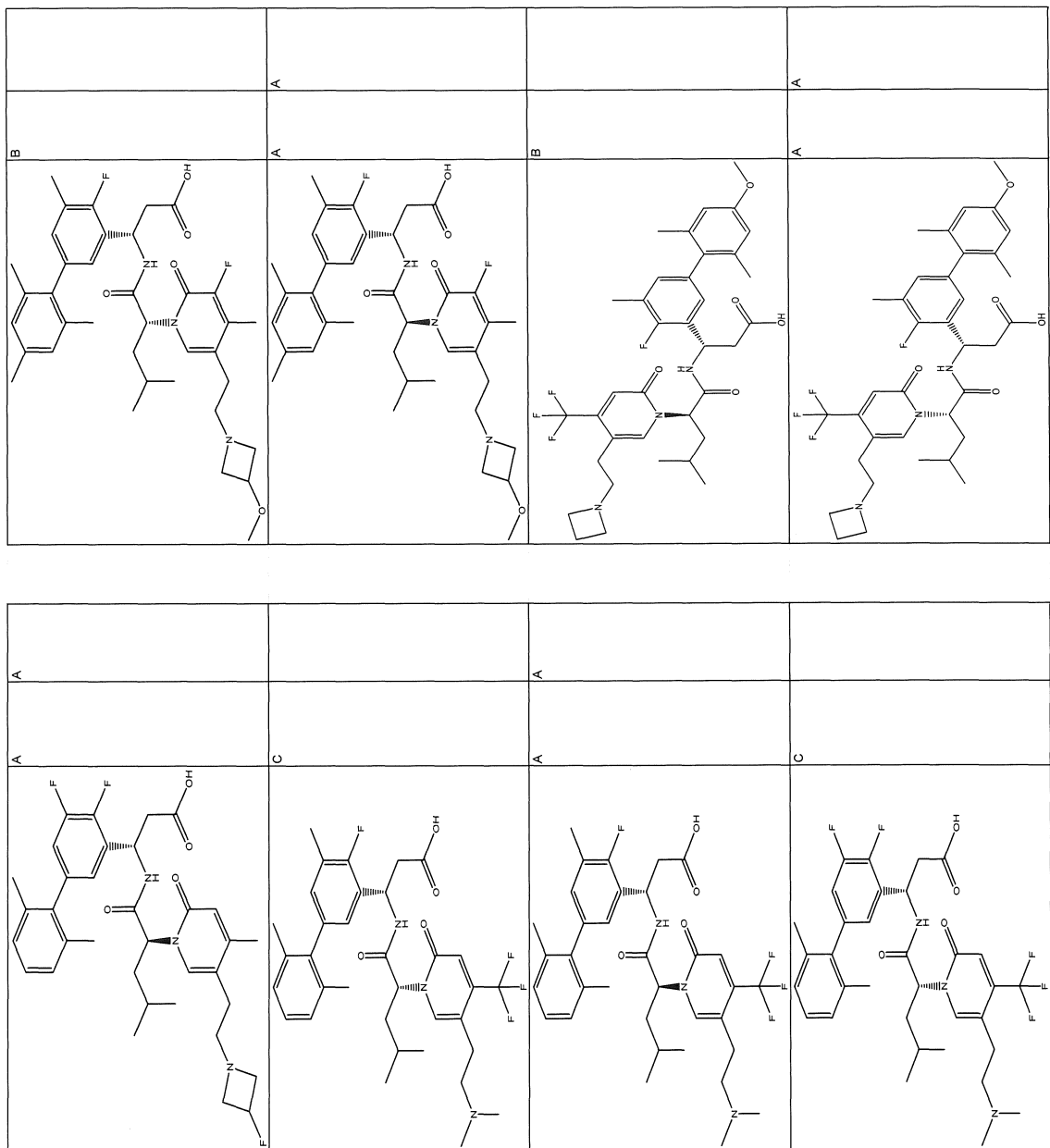
24/87

FIG. 1 (tiếp tục)



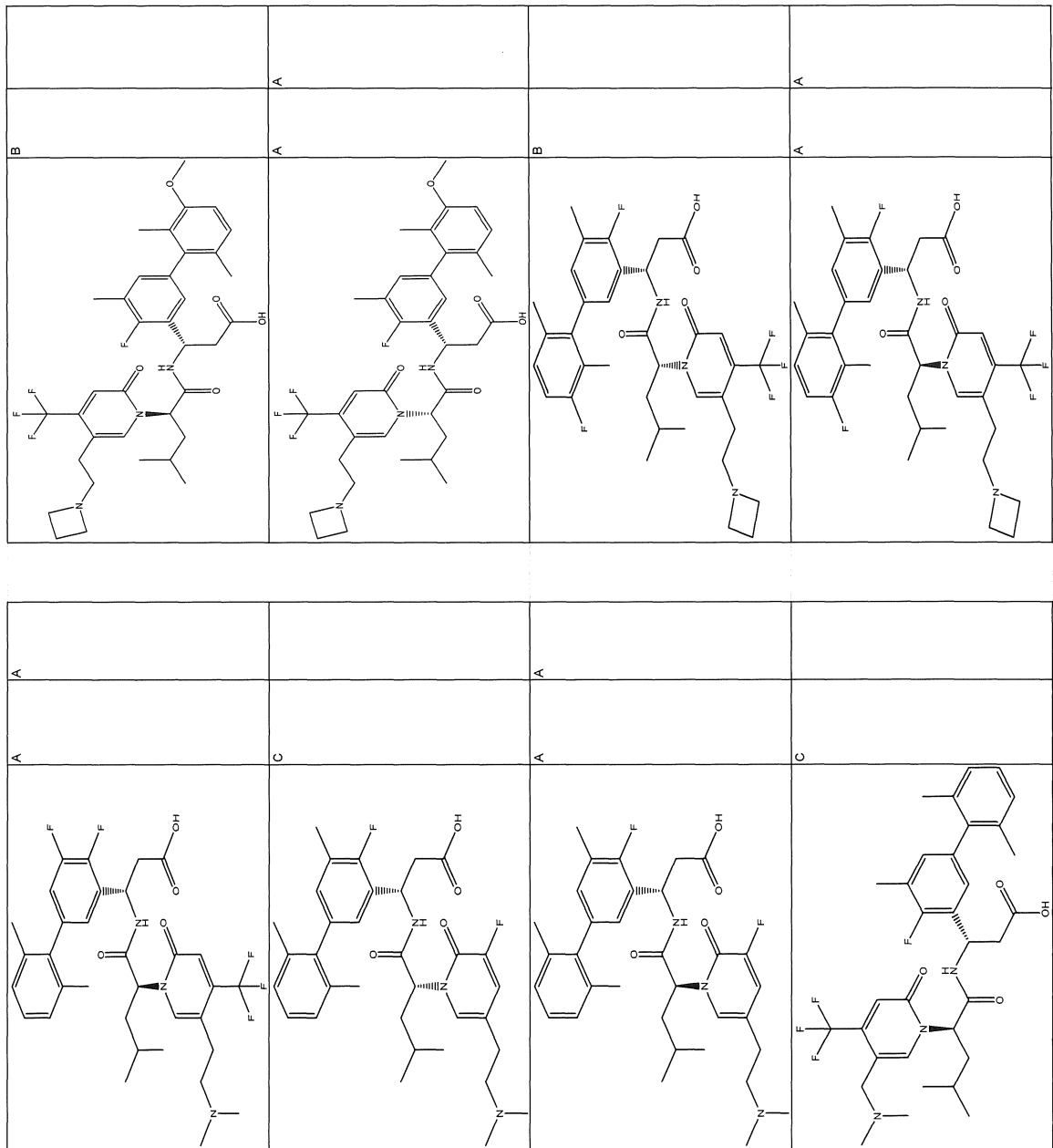
25/87

FIG. 1 (tiếp tục)



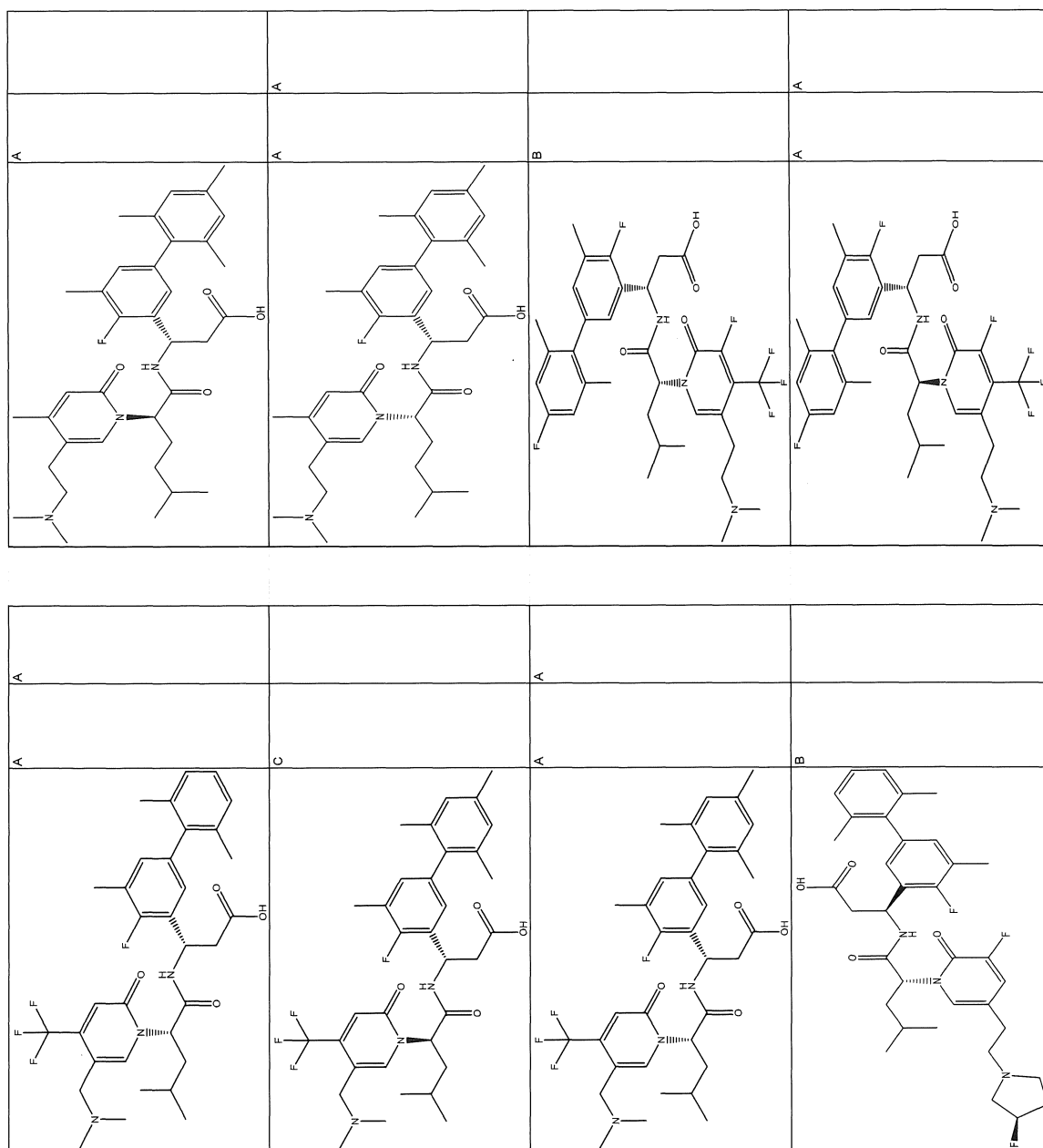
26/87

FIG. 1 (tiếp tục)



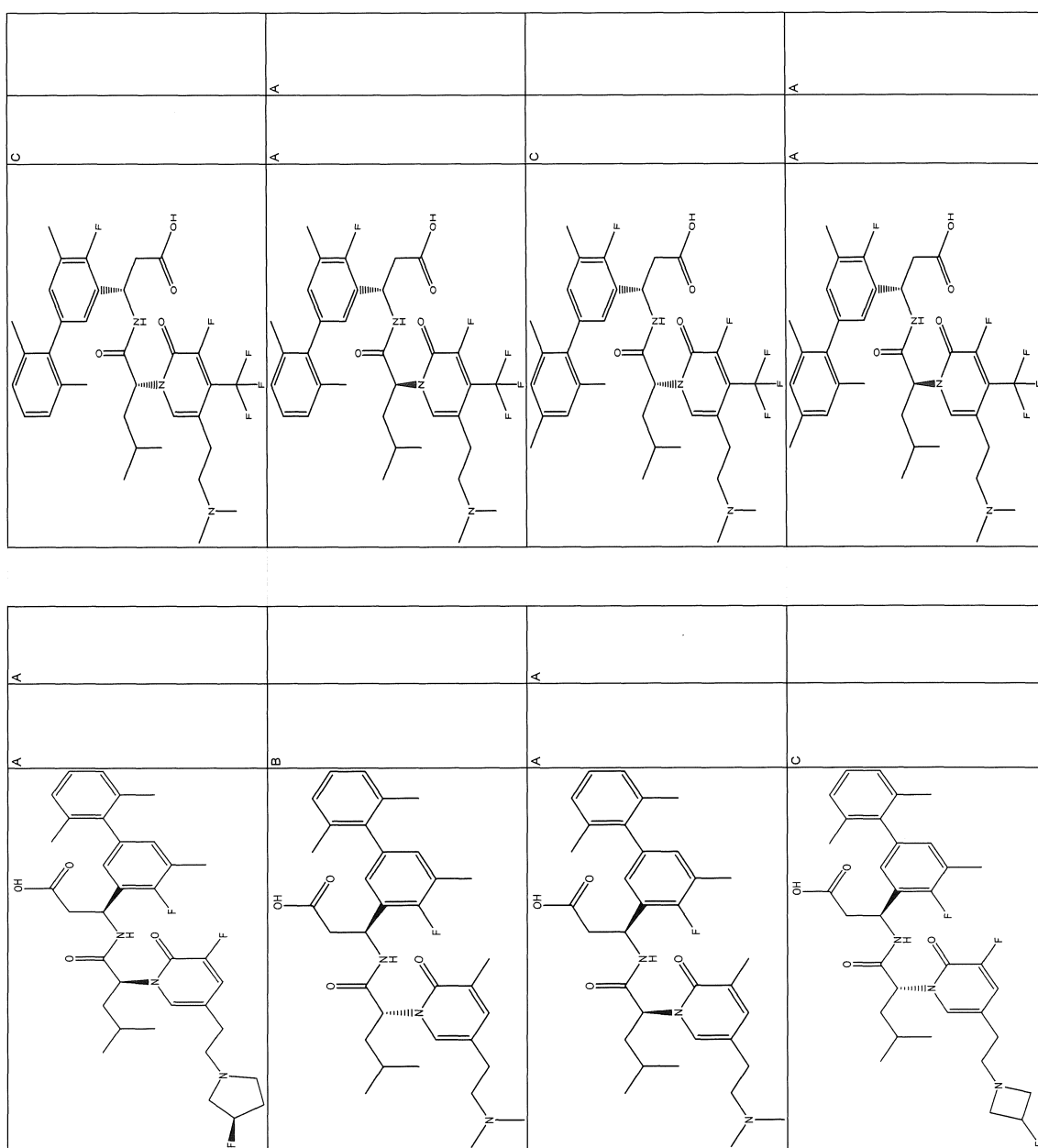
27/87

FIG. 1 (tiếp tục)



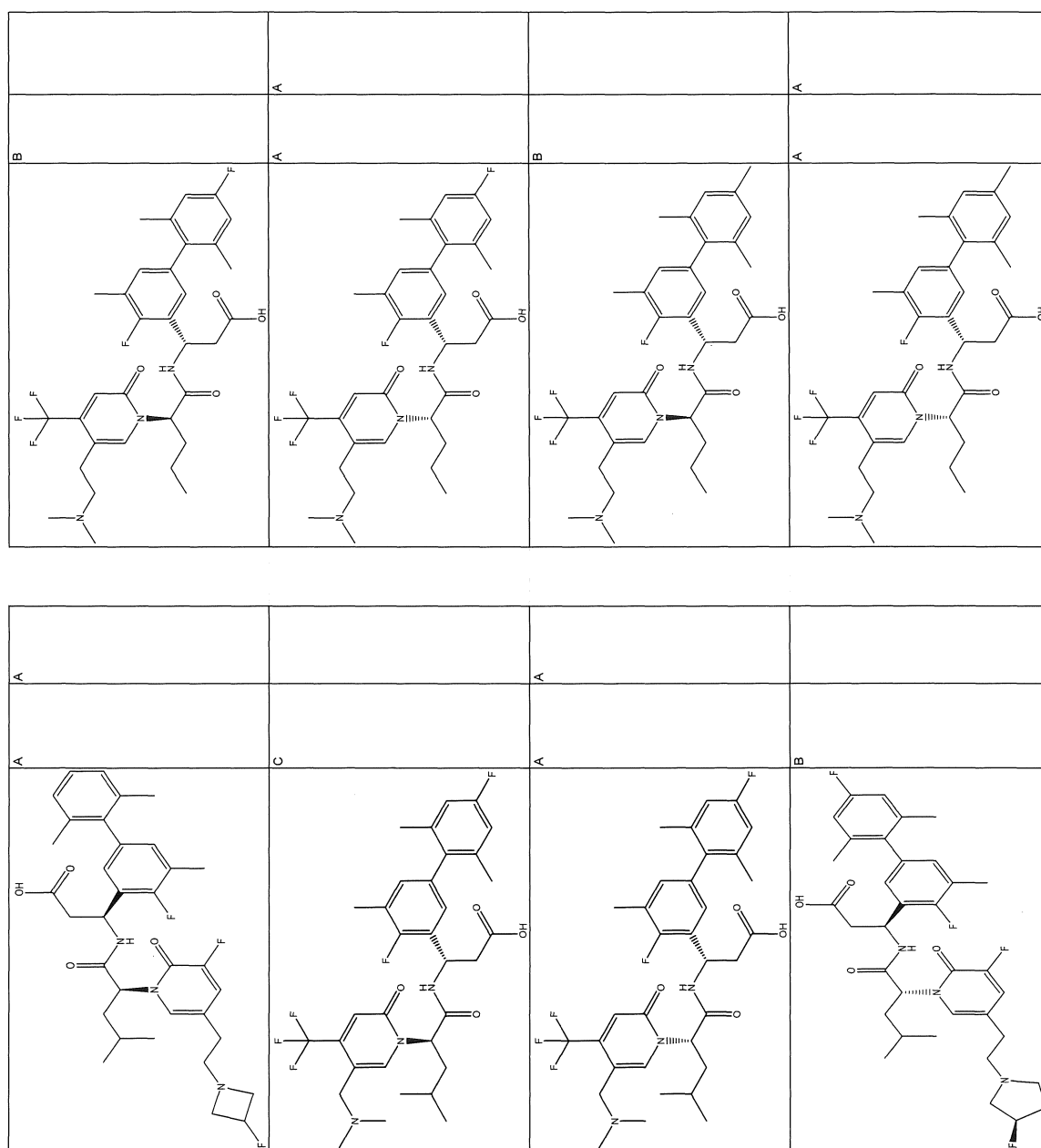
28/87

FIG. 1 (tiếp tục)



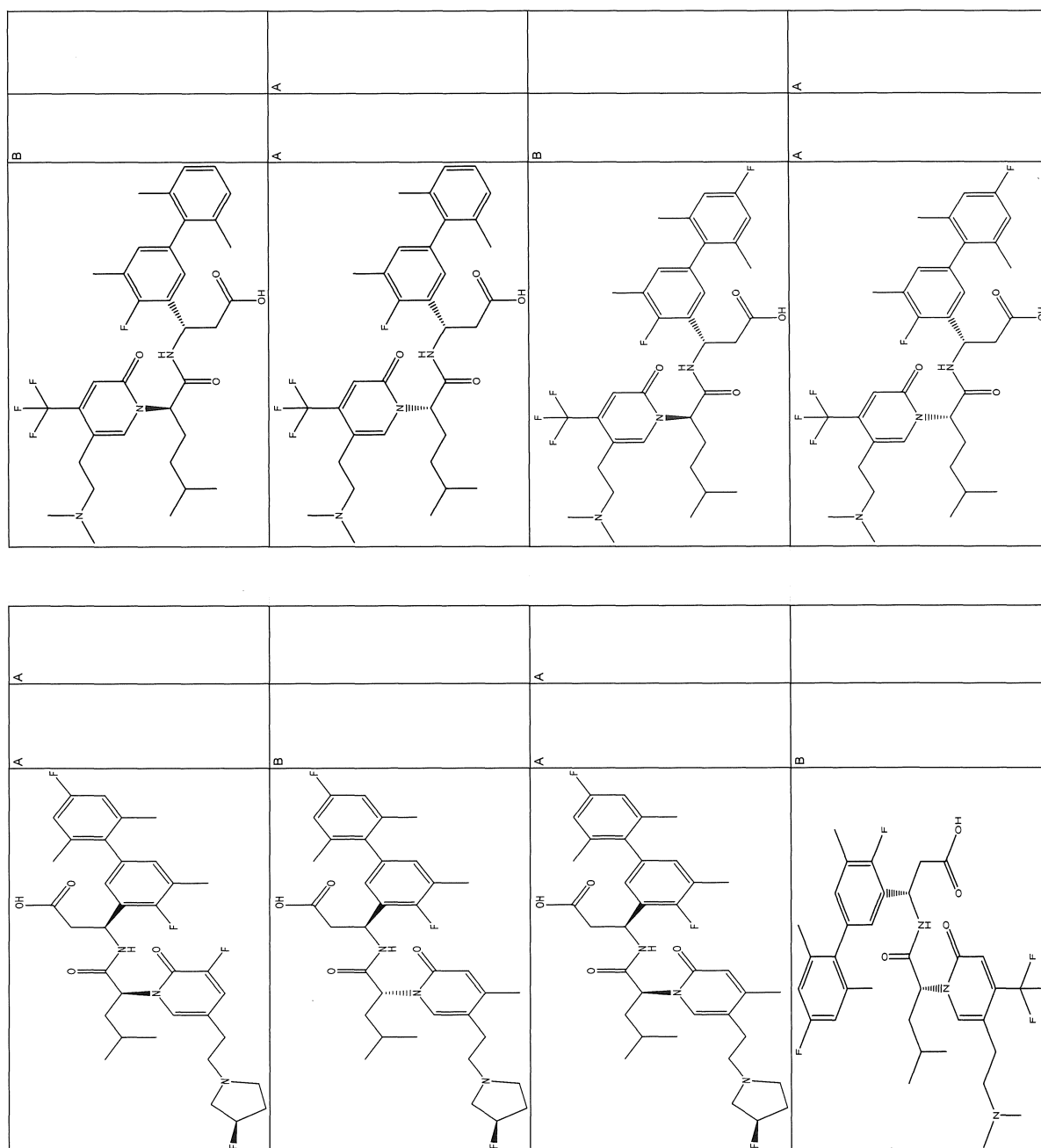
29/87

FIG. 1 (tiếp tục)



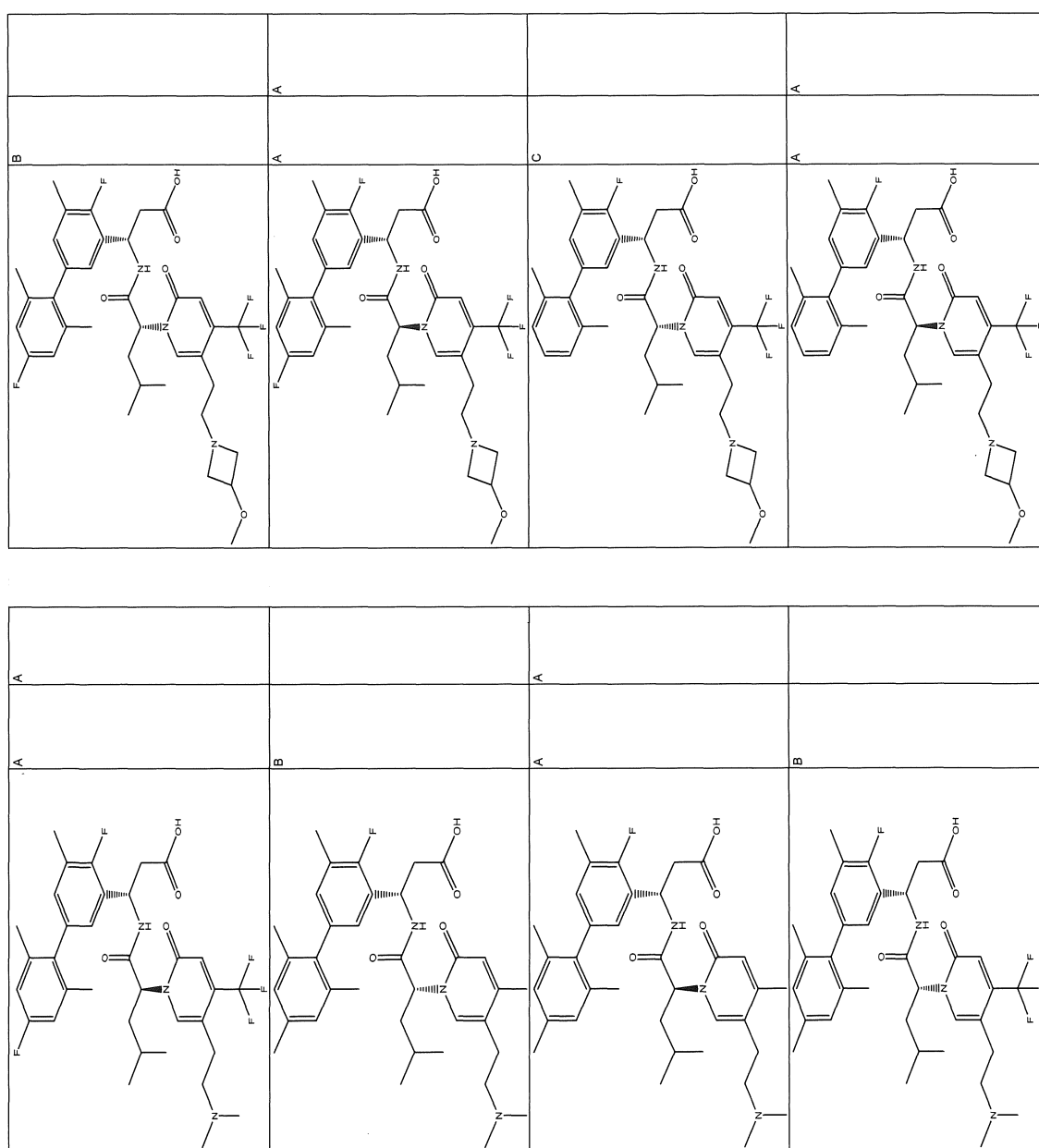
30/87

FIG. 1 (tiếp tục)



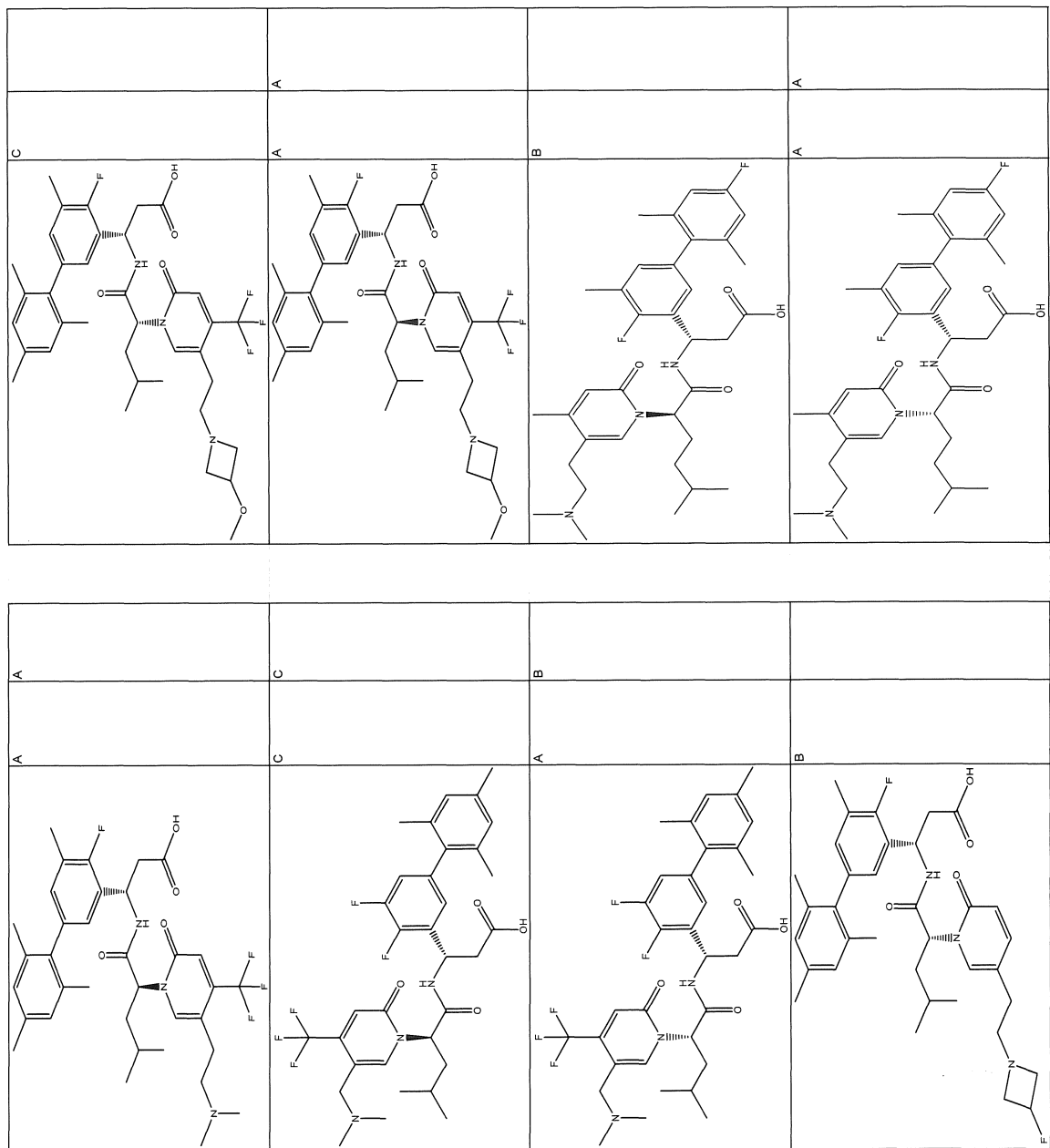
31/87

FIG. 1 (tiếp tục)



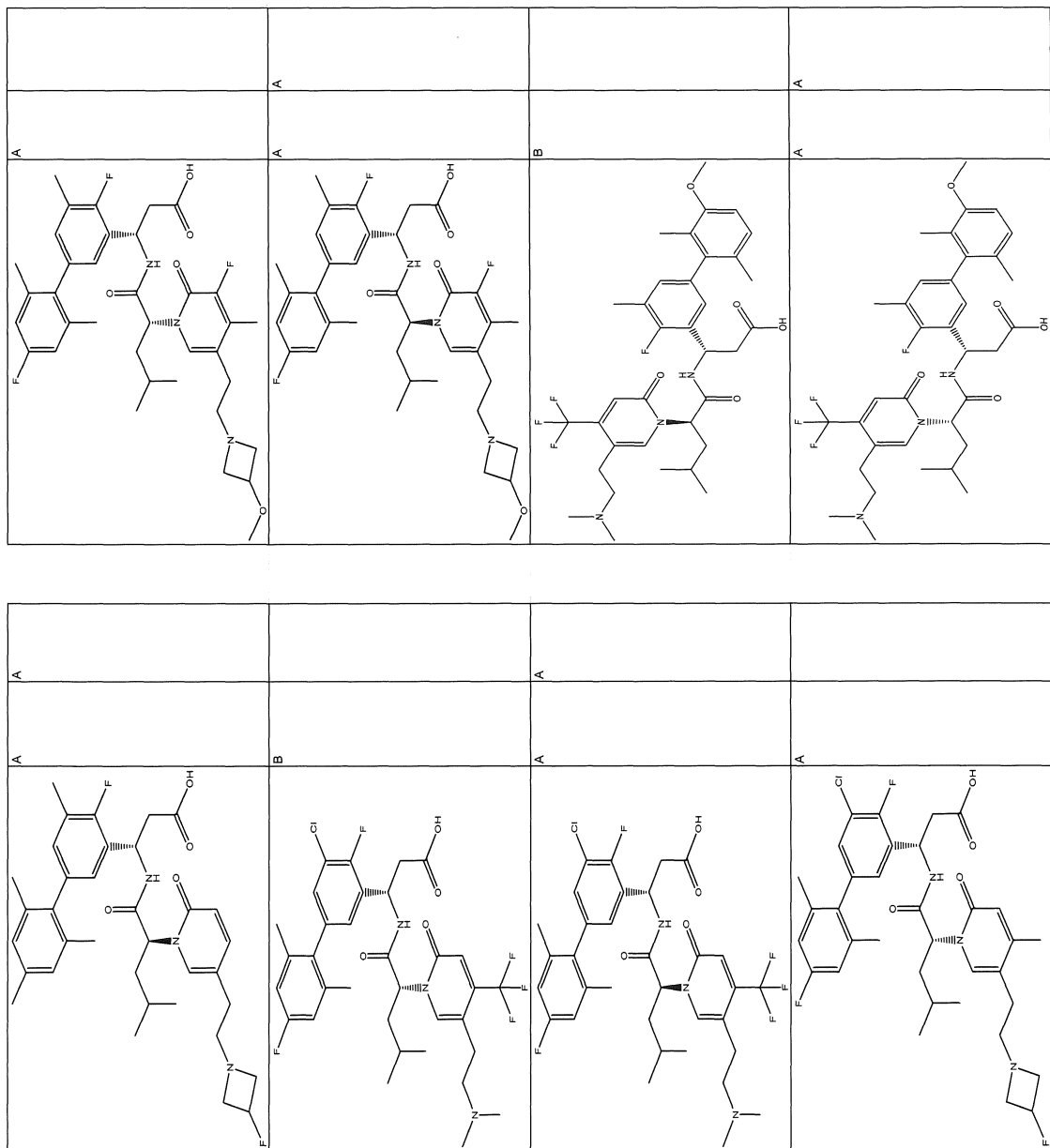
32/87

FIG. 1 (tiếp tục)



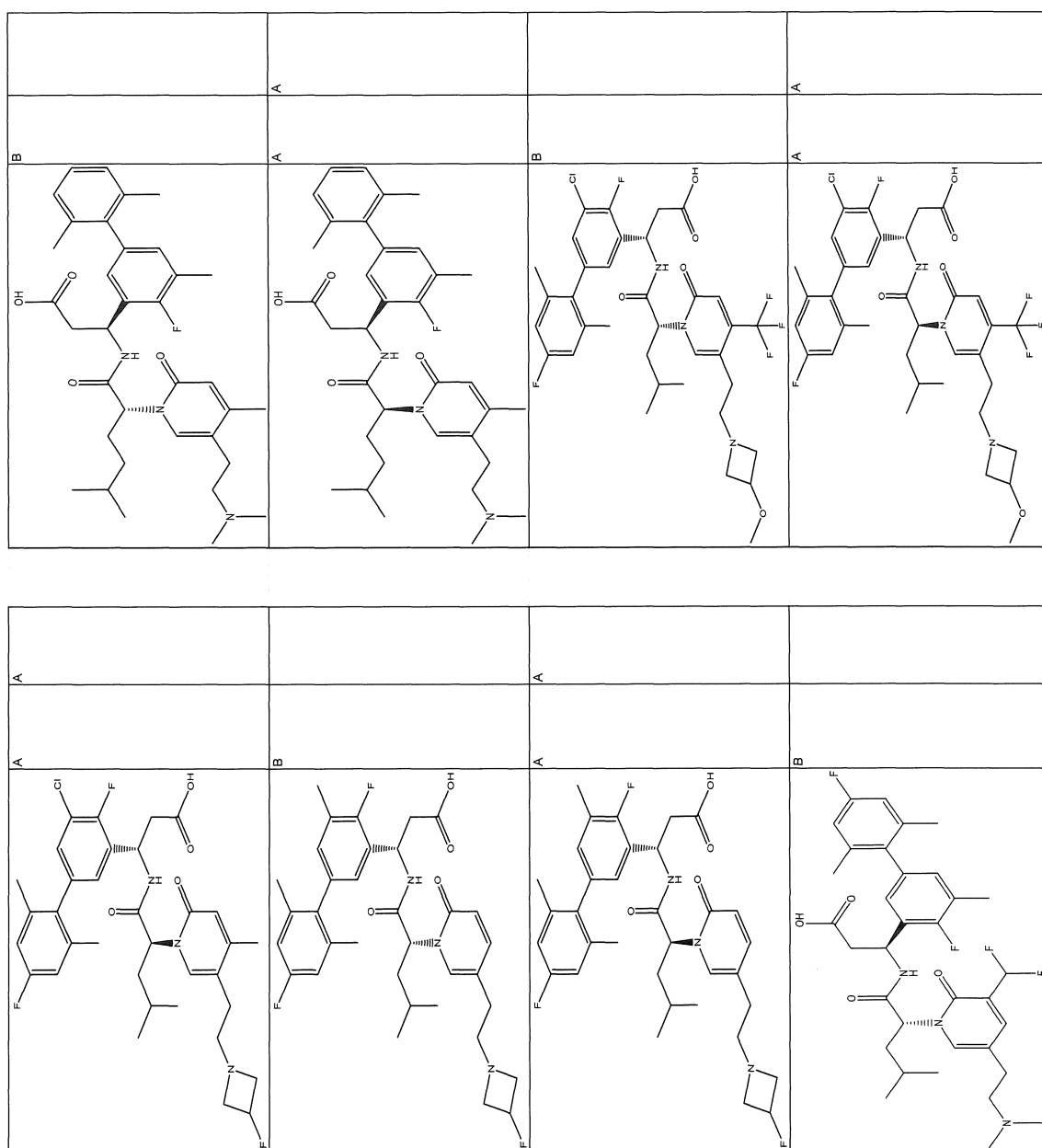
33/87

FIG. 1 (tiếp tục)



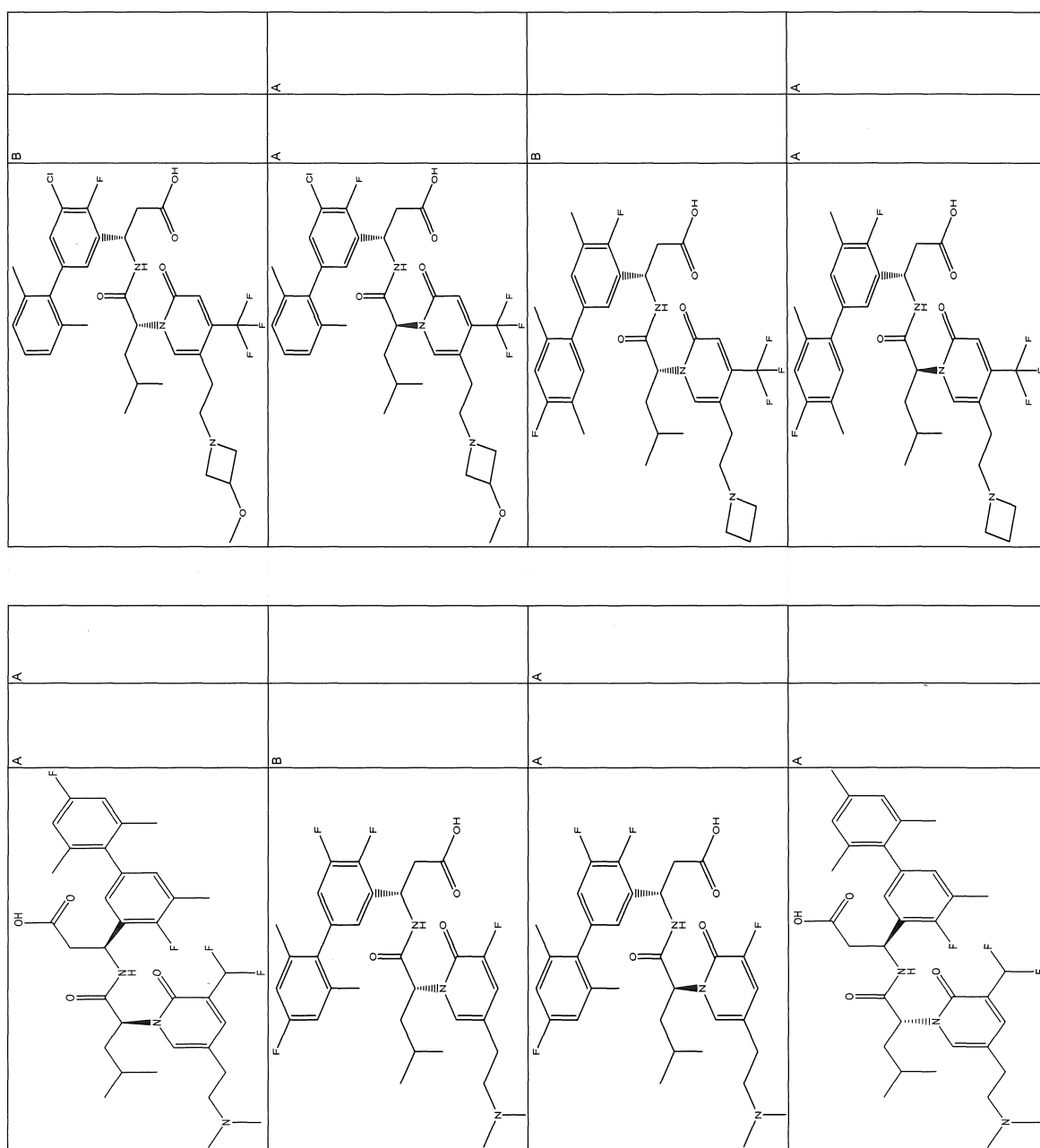
34/87

FIG. 1 (tiếp tục)



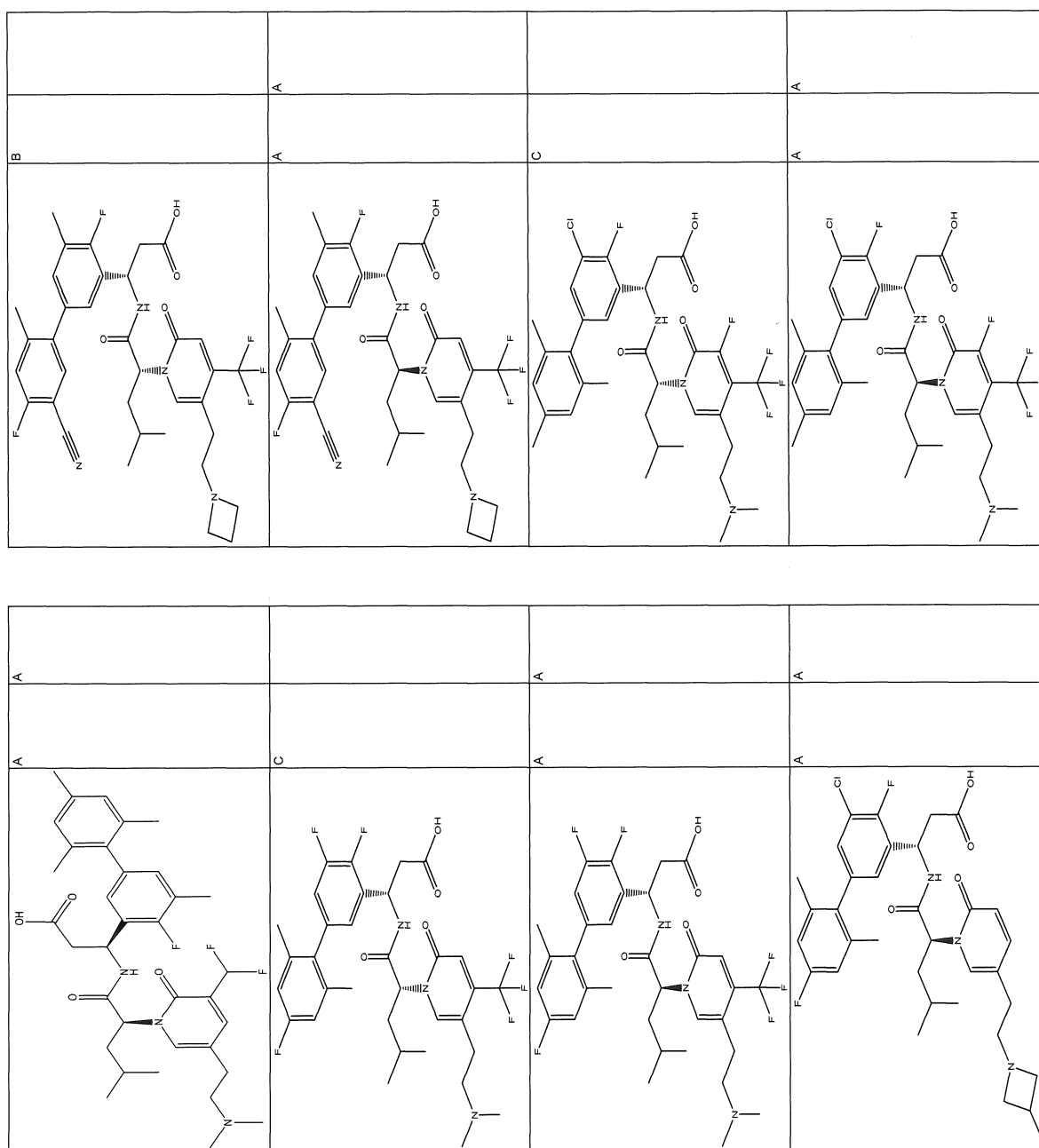
35/87

FIG. 1 (tiếp tục)



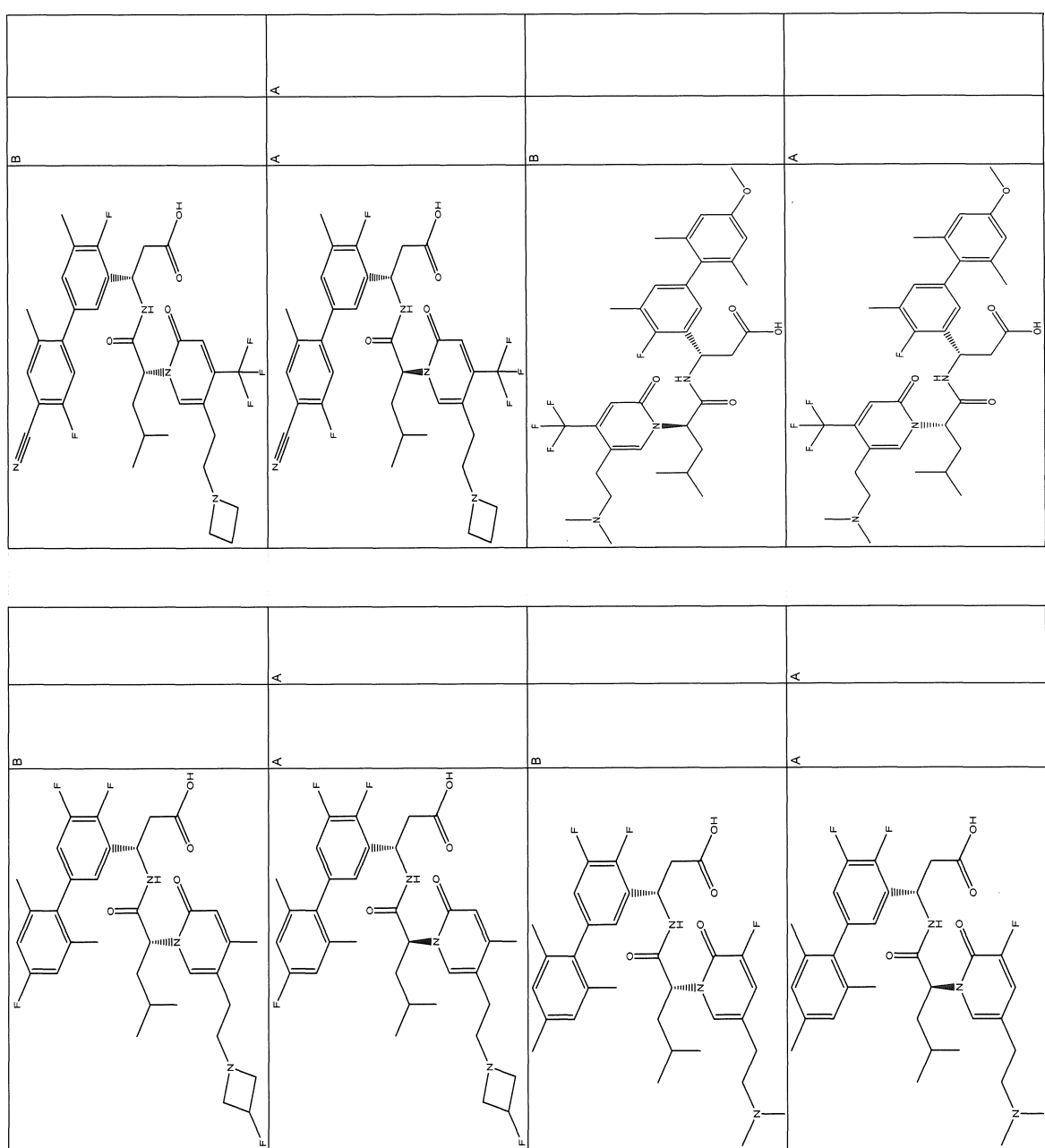
36/87

FIG. 1 (tiếp tục)



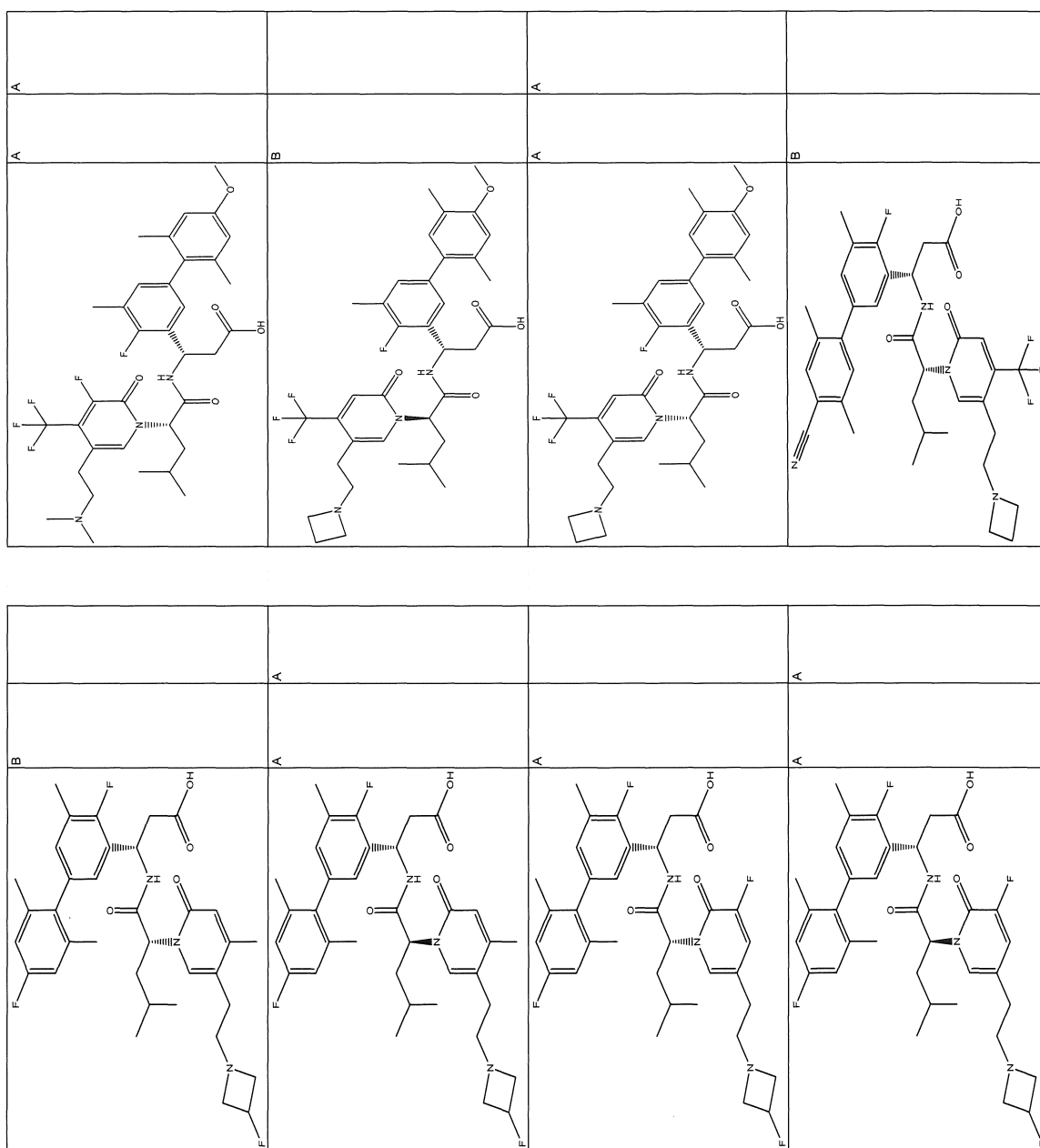
37/87

FIG. 1 (tiếp tục)



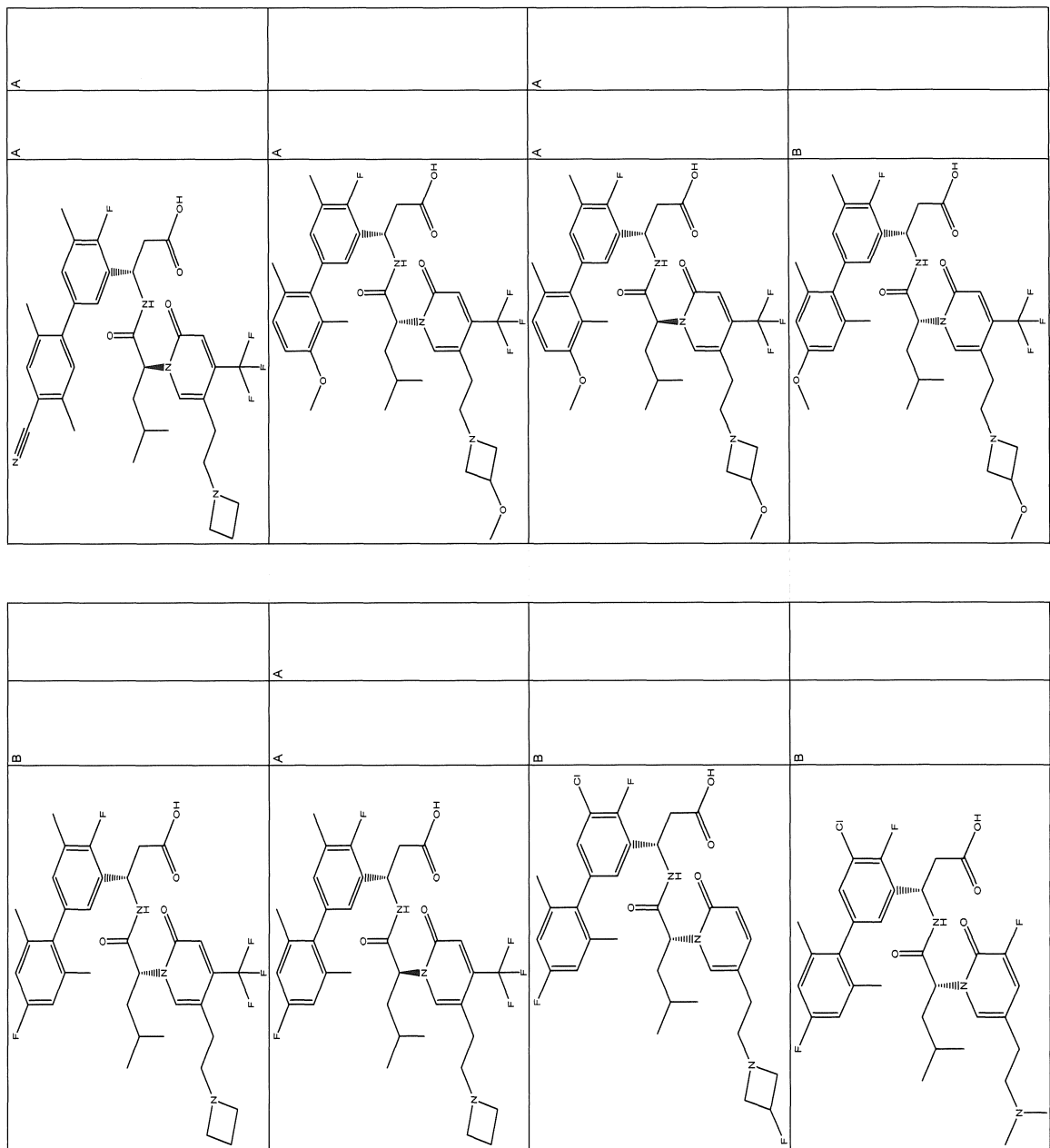
38/87

FIG. 1 (tiếp tục)



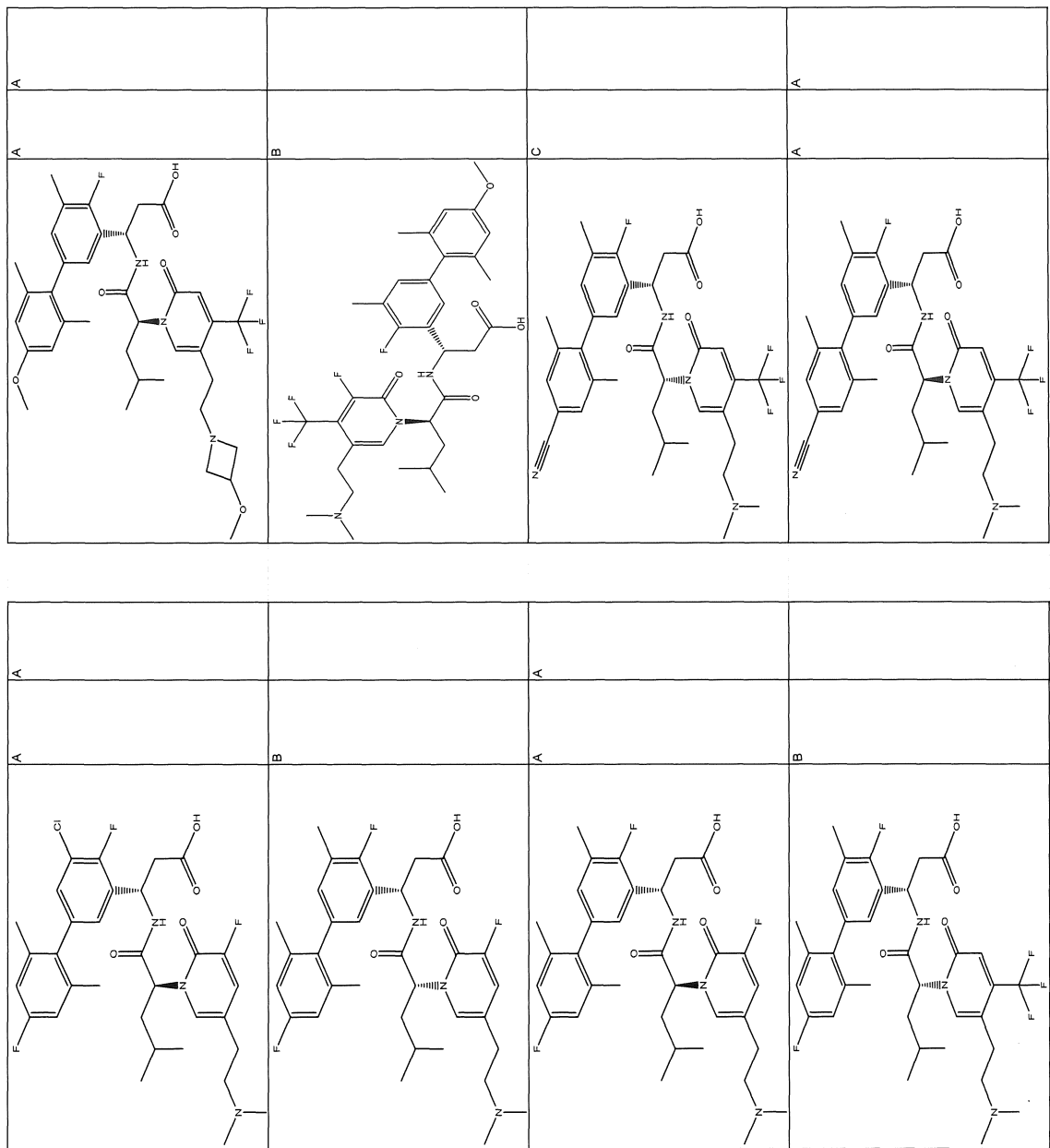
39/87

FIG. 1 (tiếp tục)



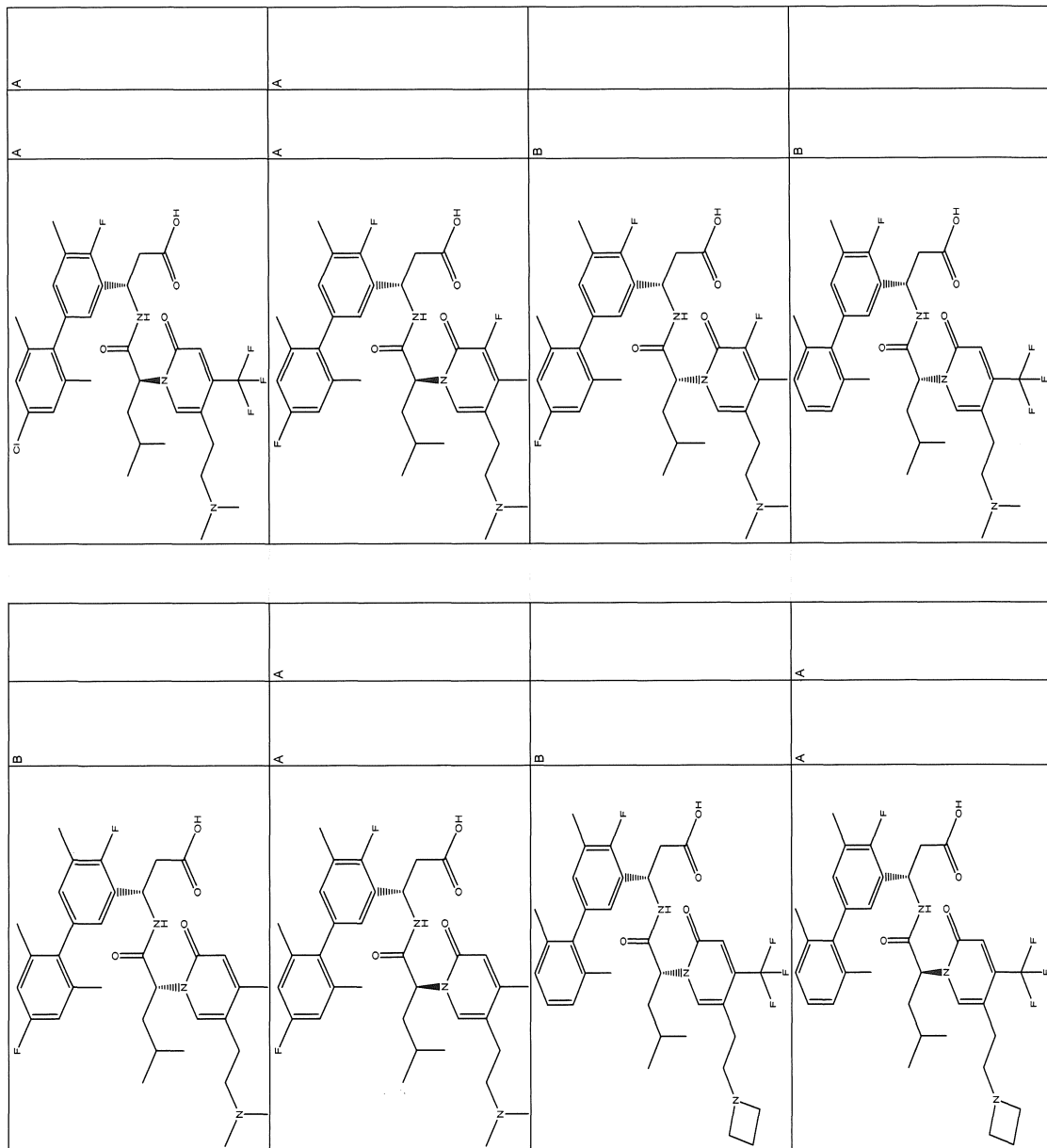
40/87

FIG. 1 (tiếp tục)



41/87

FIG. 1 (tiếp tục)



42/87

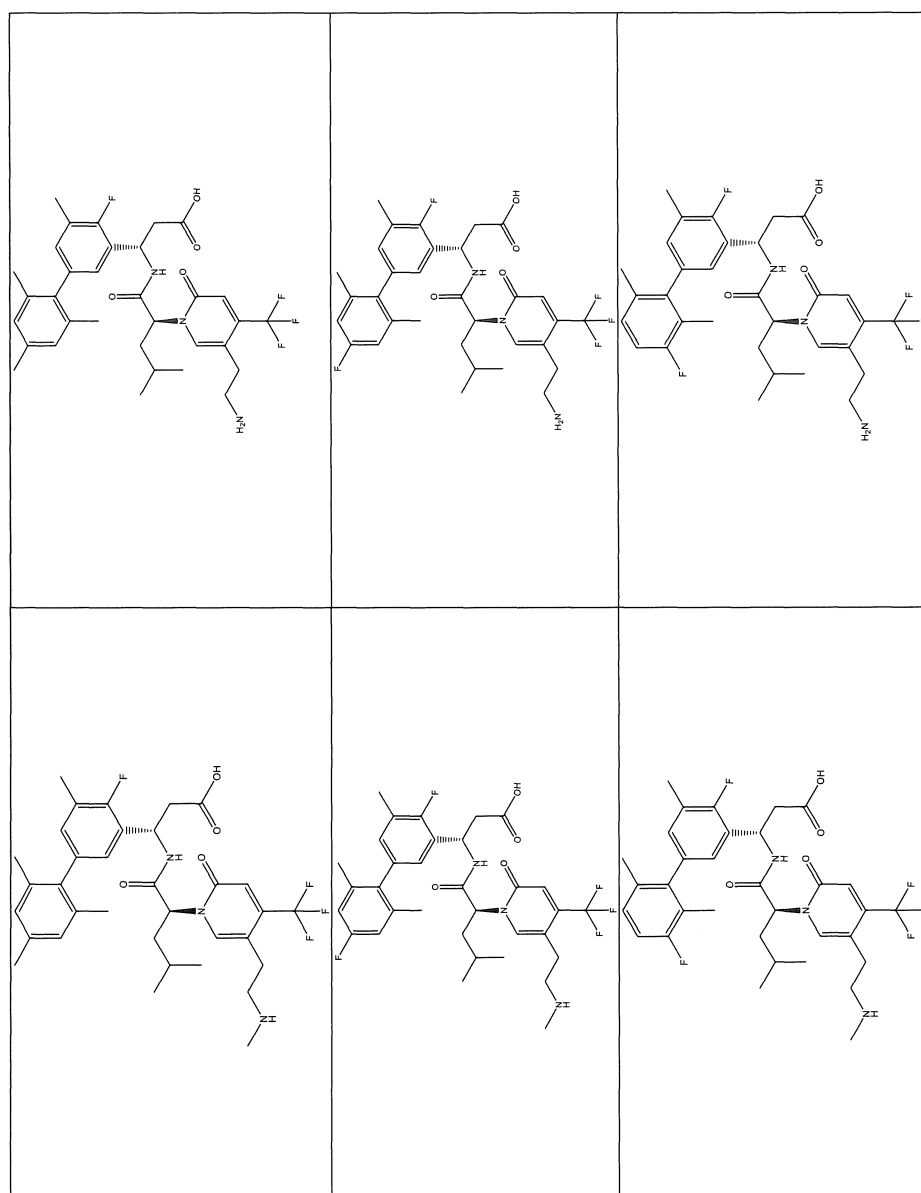


FIG. 2

43/87

FIG. 2 (tiếp tục)

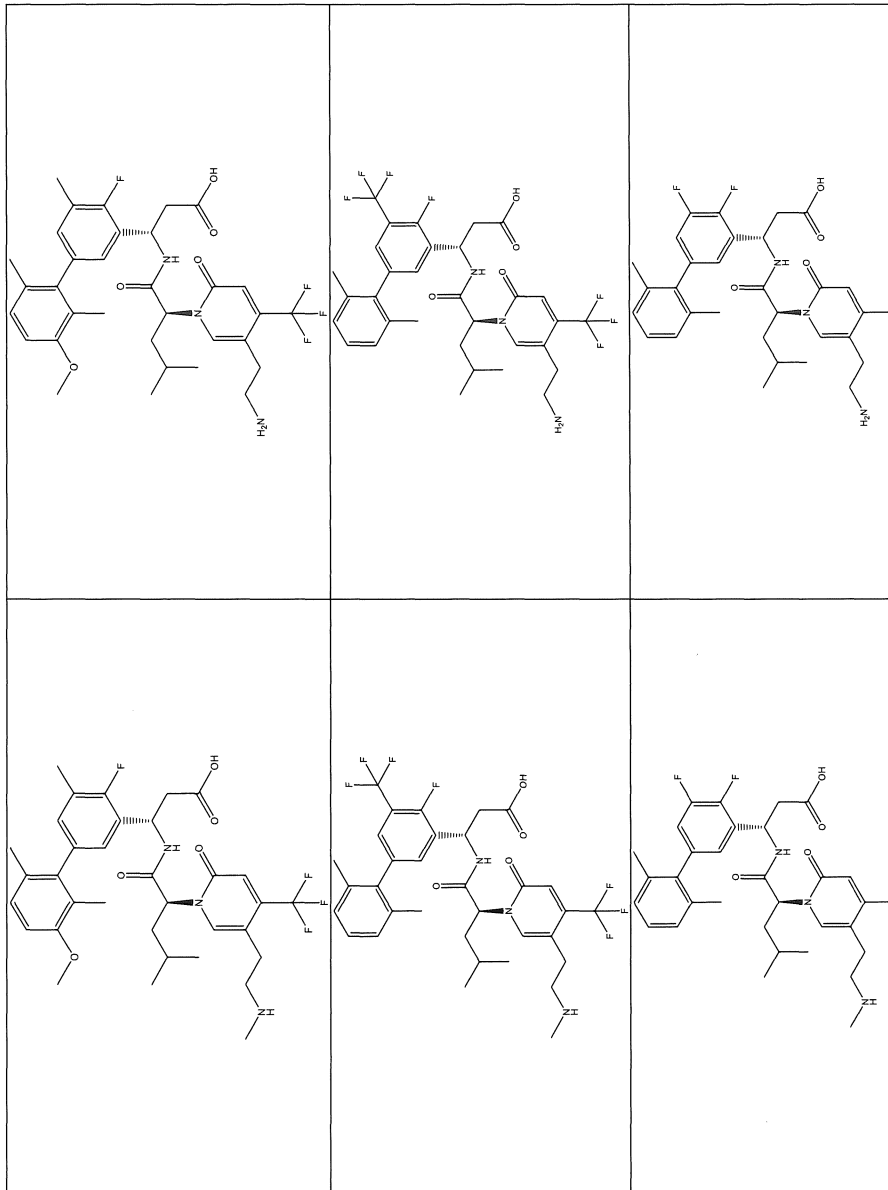
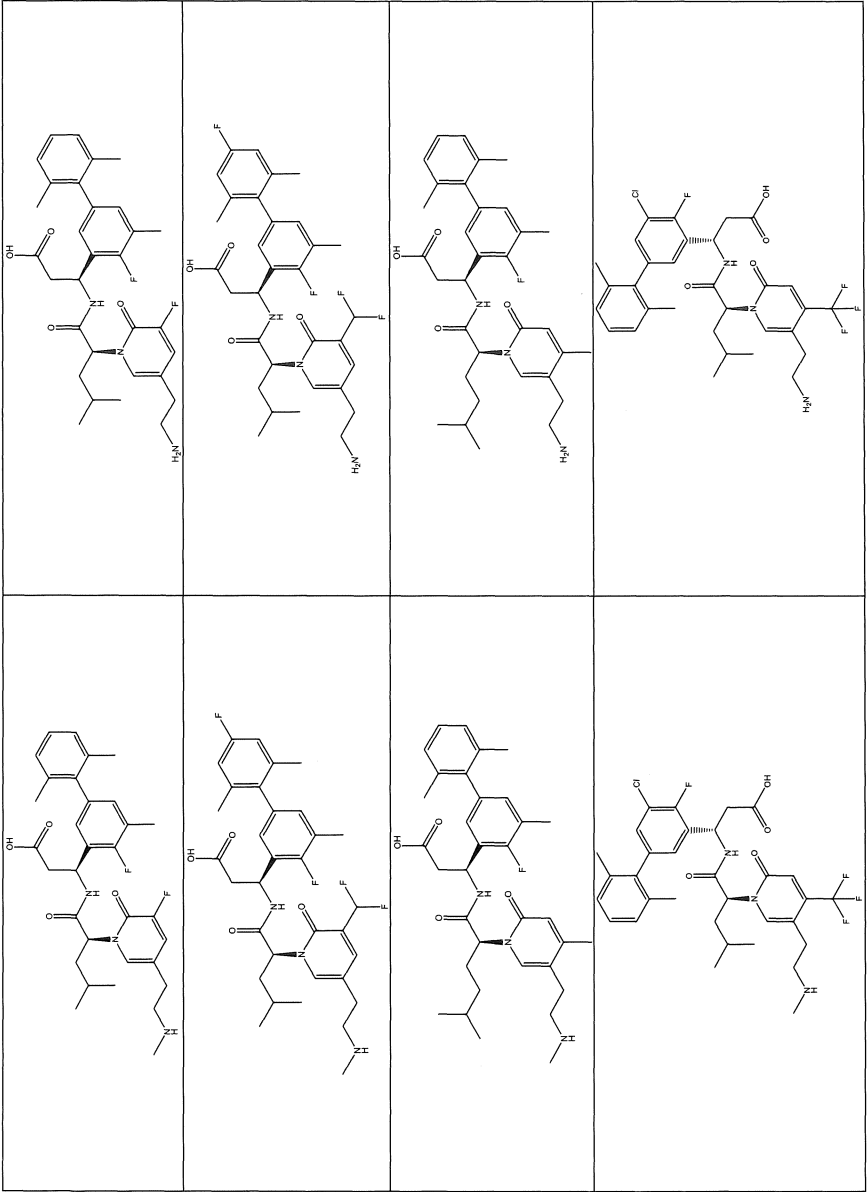
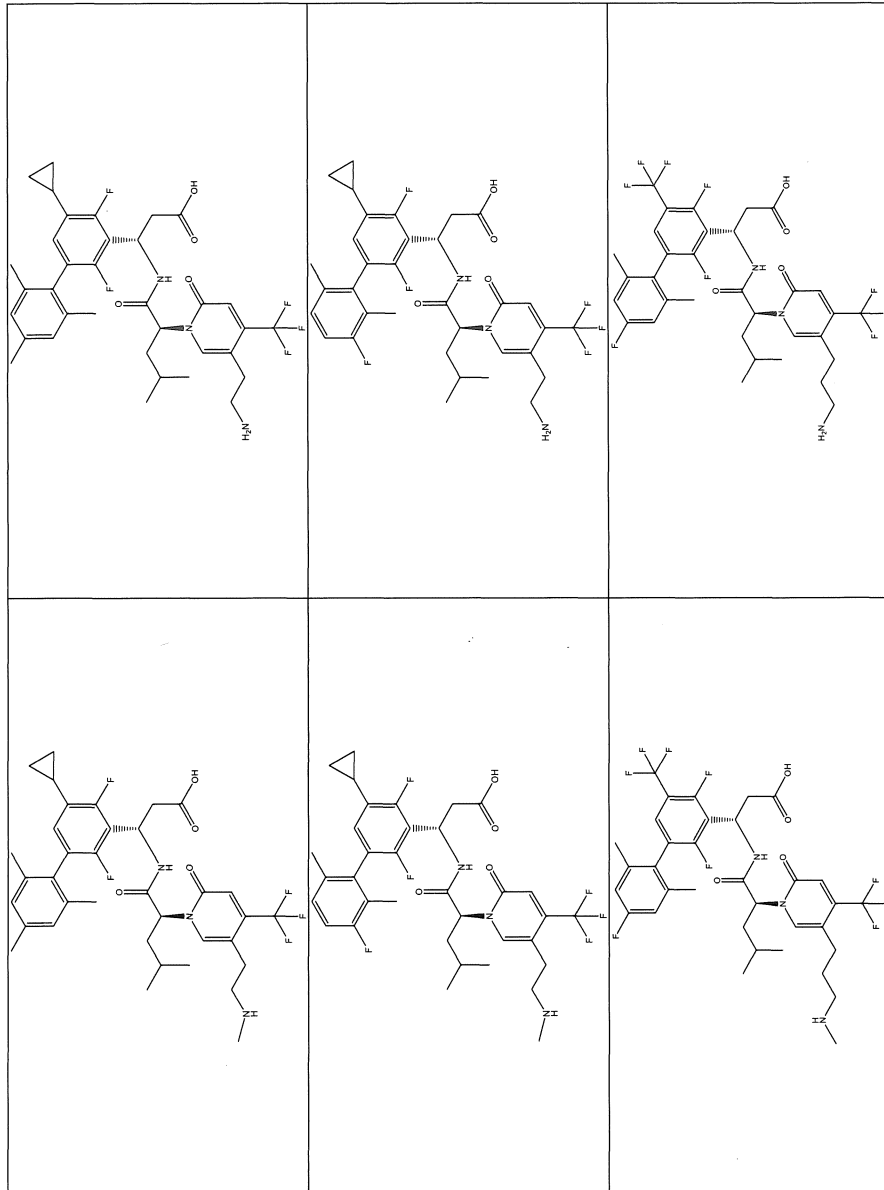


FIG. 2 (tiếp tục)



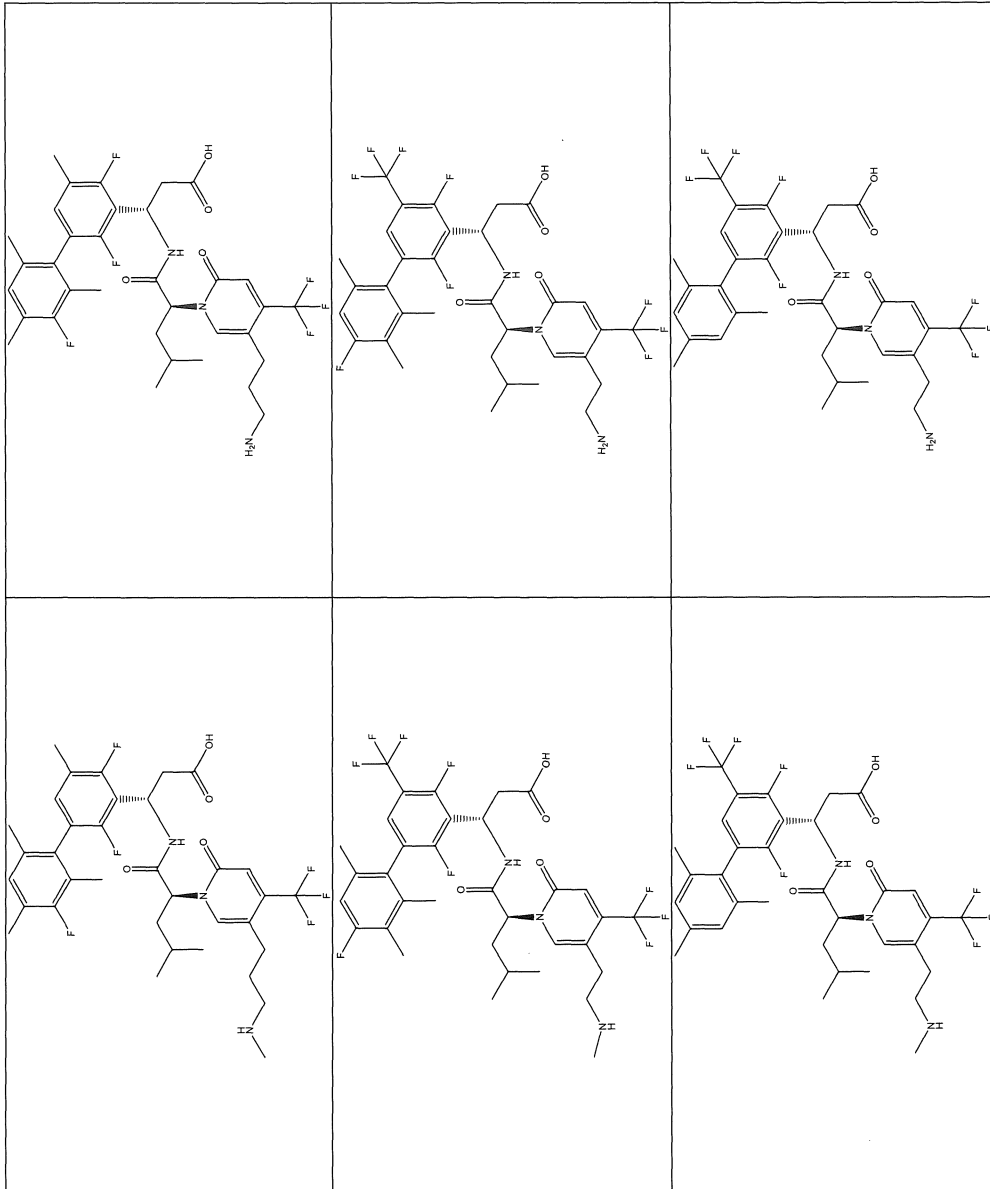
45/87

FIG. 2 (tiếp tục)



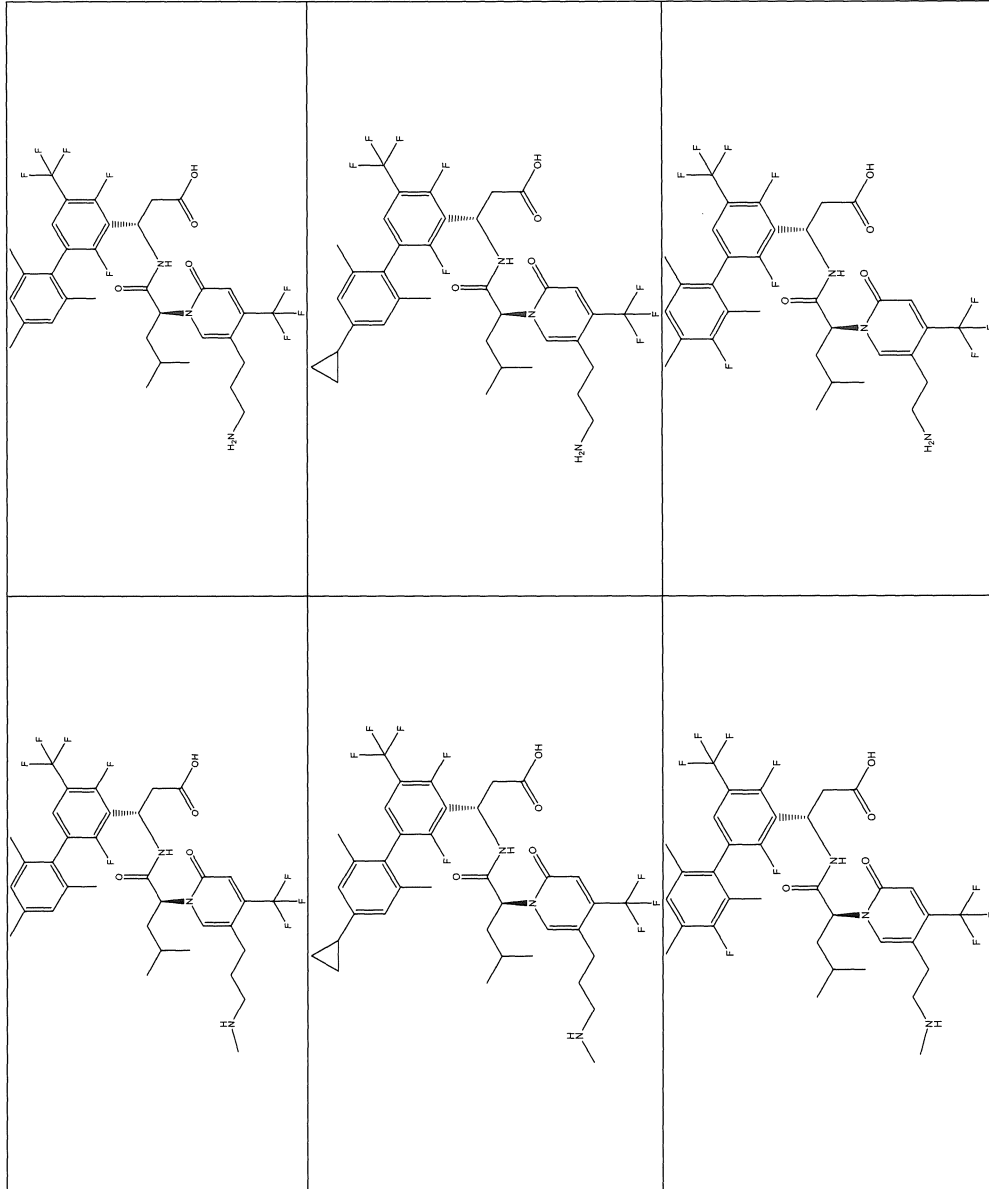
46/87

FIG. 2 (tiếp tục)



47/87

FIG. 2 (tiếp tục)



48/87

FIG. 3

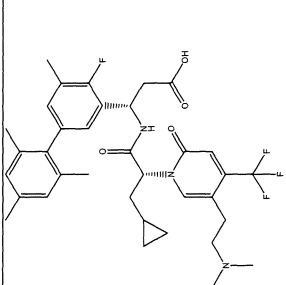
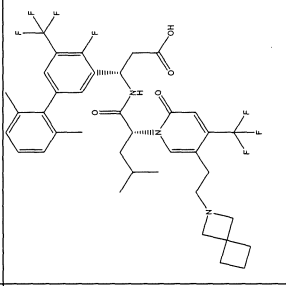
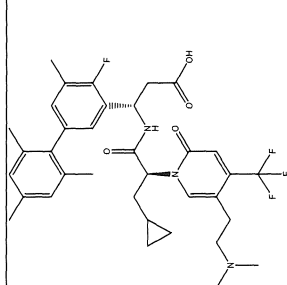
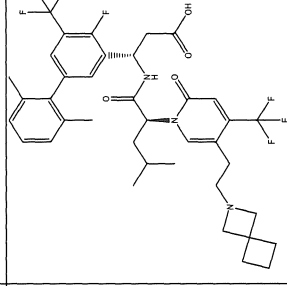
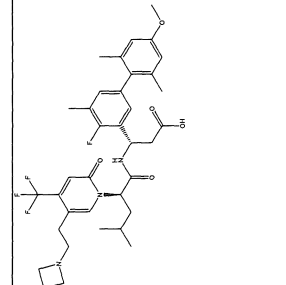
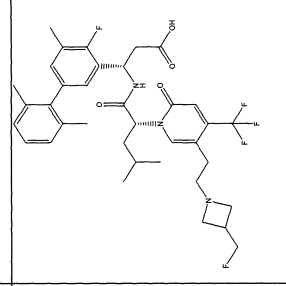
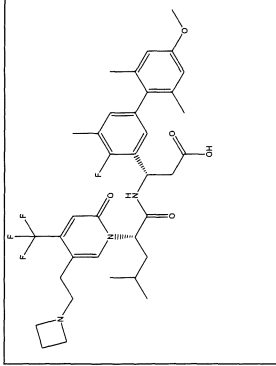
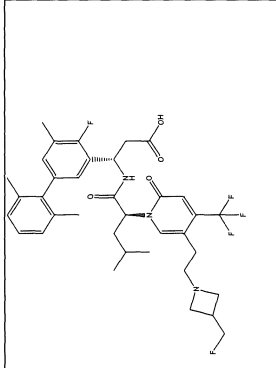
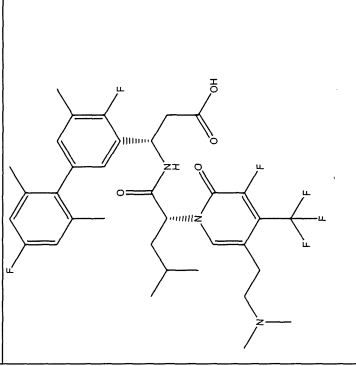
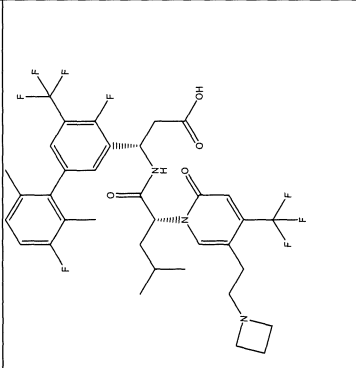
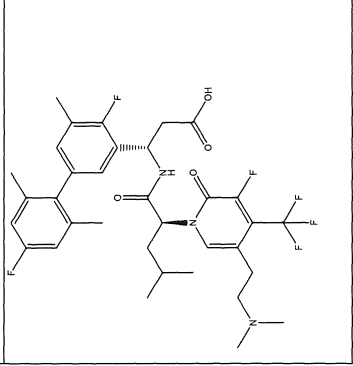
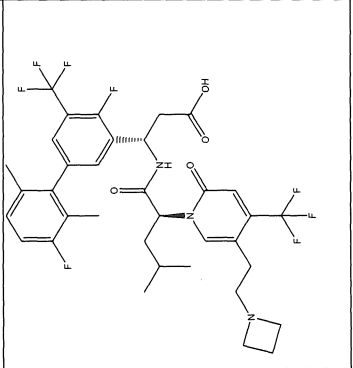
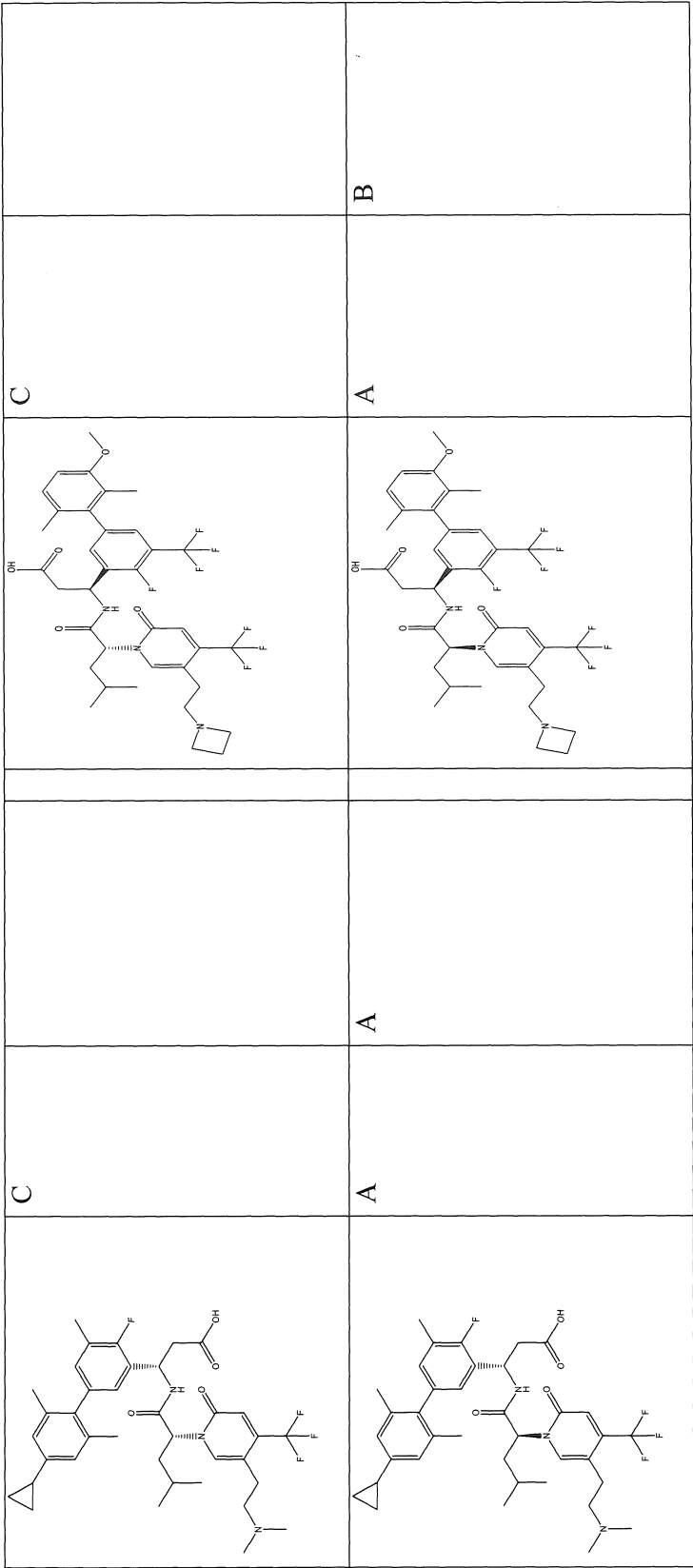
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn.C P.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.886 6MAdCAM (IC ₅₀) [nM]	Các hợp chất	a4b7.FP.Mn.CP.E cto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP. 8866MAdCAM (IC ₅₀) [nM]
	B			C	
	A	A		A	B
	B			A	

FIG. 3 (tiếp tục)

	A					A		A
	B					C		
	A					A		A

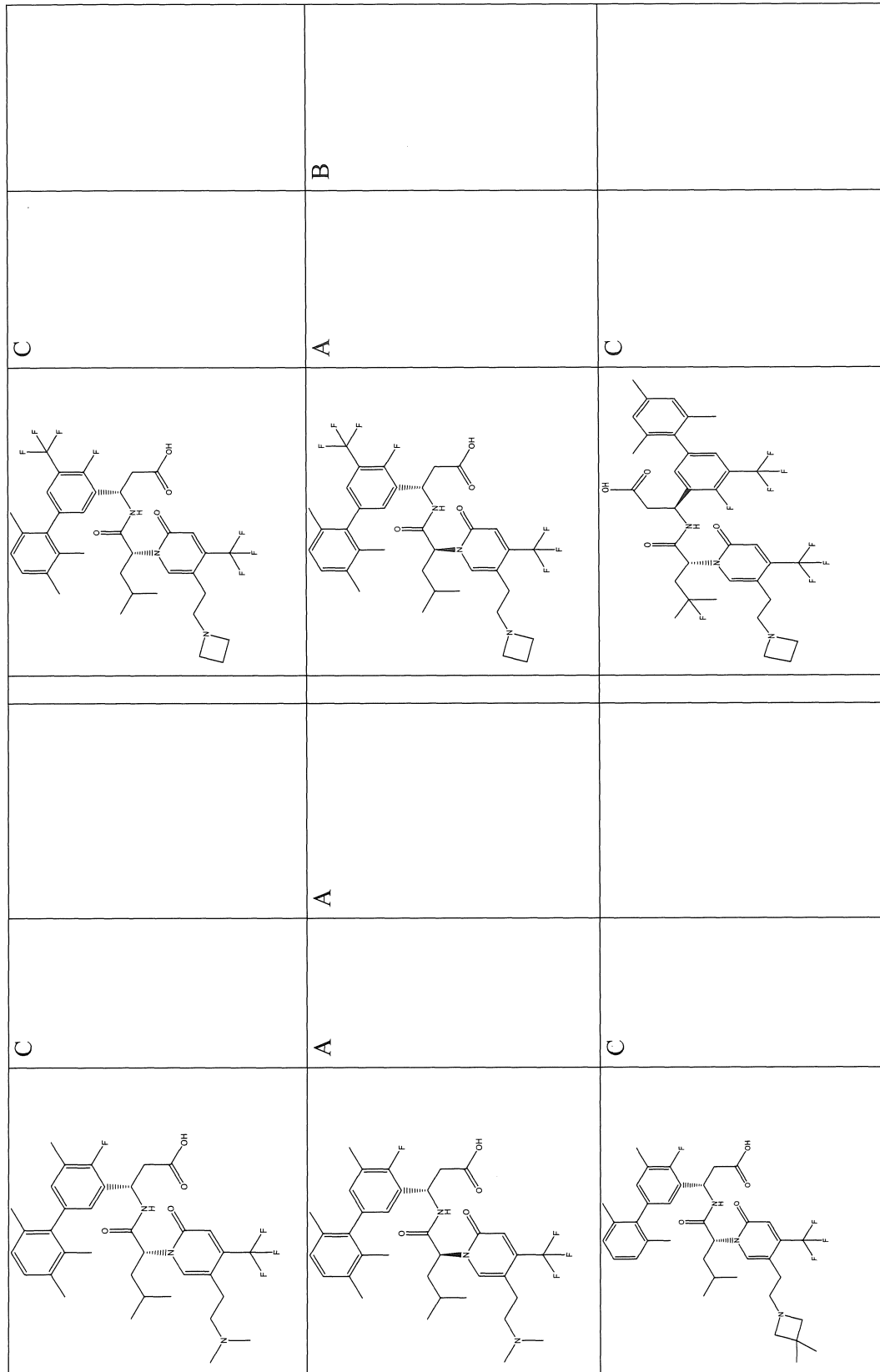
50/87

FIG. 3 (tiếp tục)



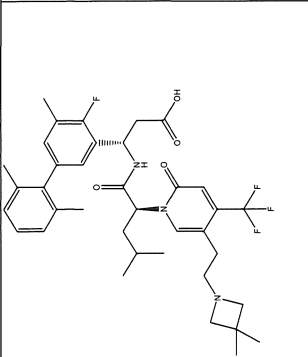
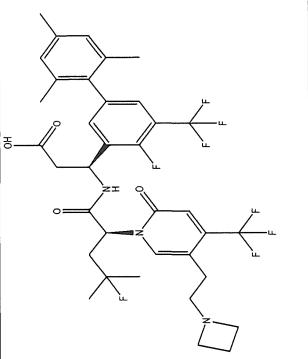
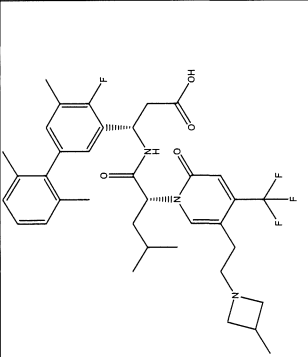
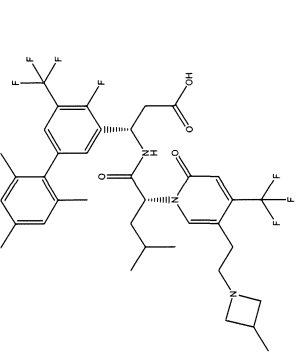
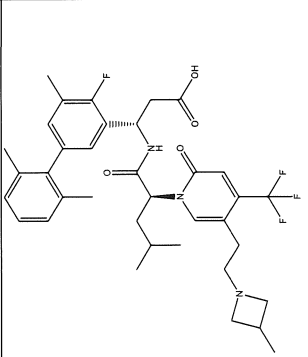
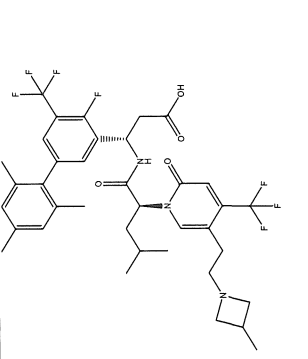
51/87

FIG. 3 (tiếp tục)



52/87

FIG. 3 (tiếp tục)

	B		A			B		B
	C					C		
	A					A		B

53/87

FIG. 3 (tiếp tục)

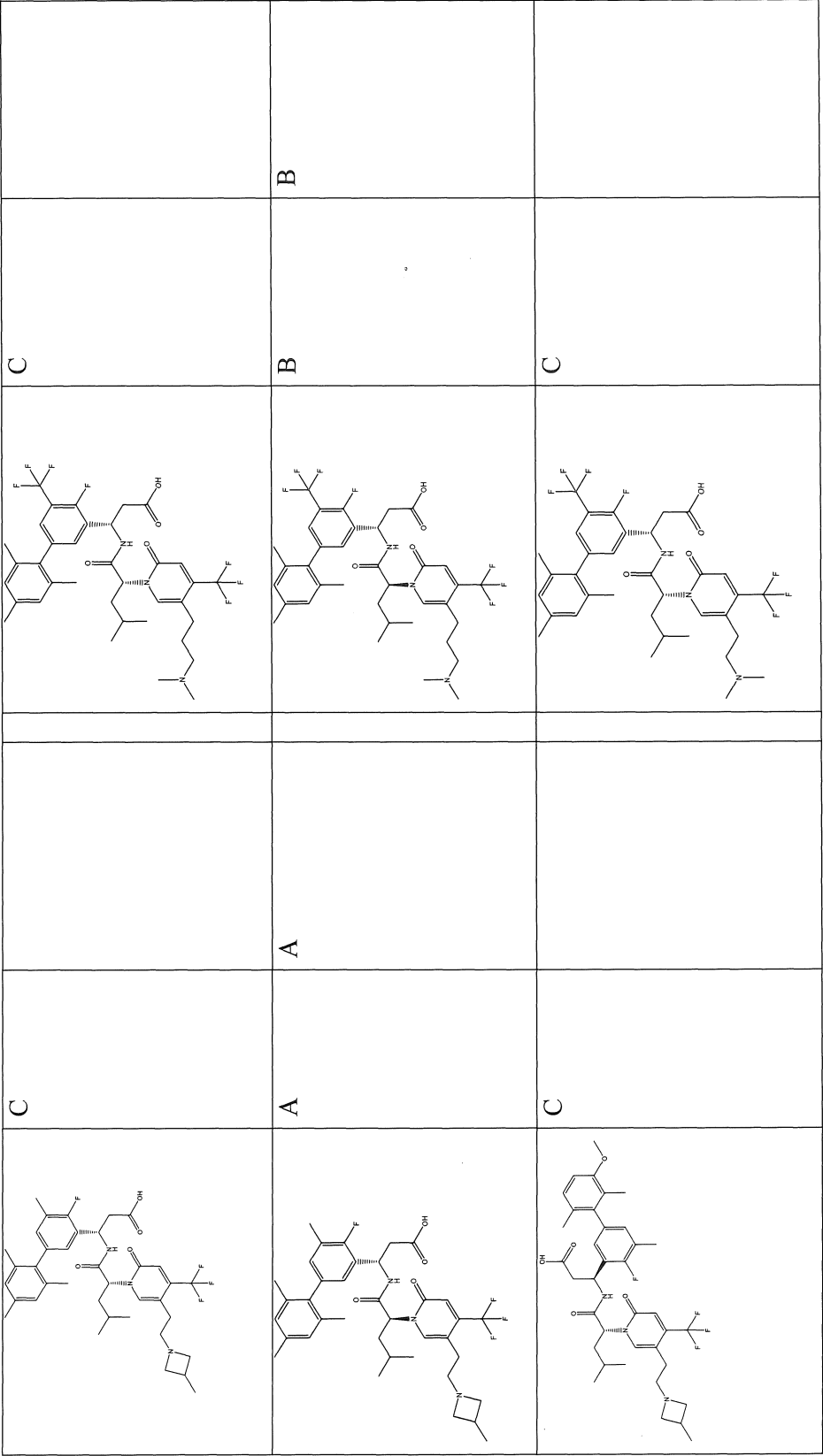
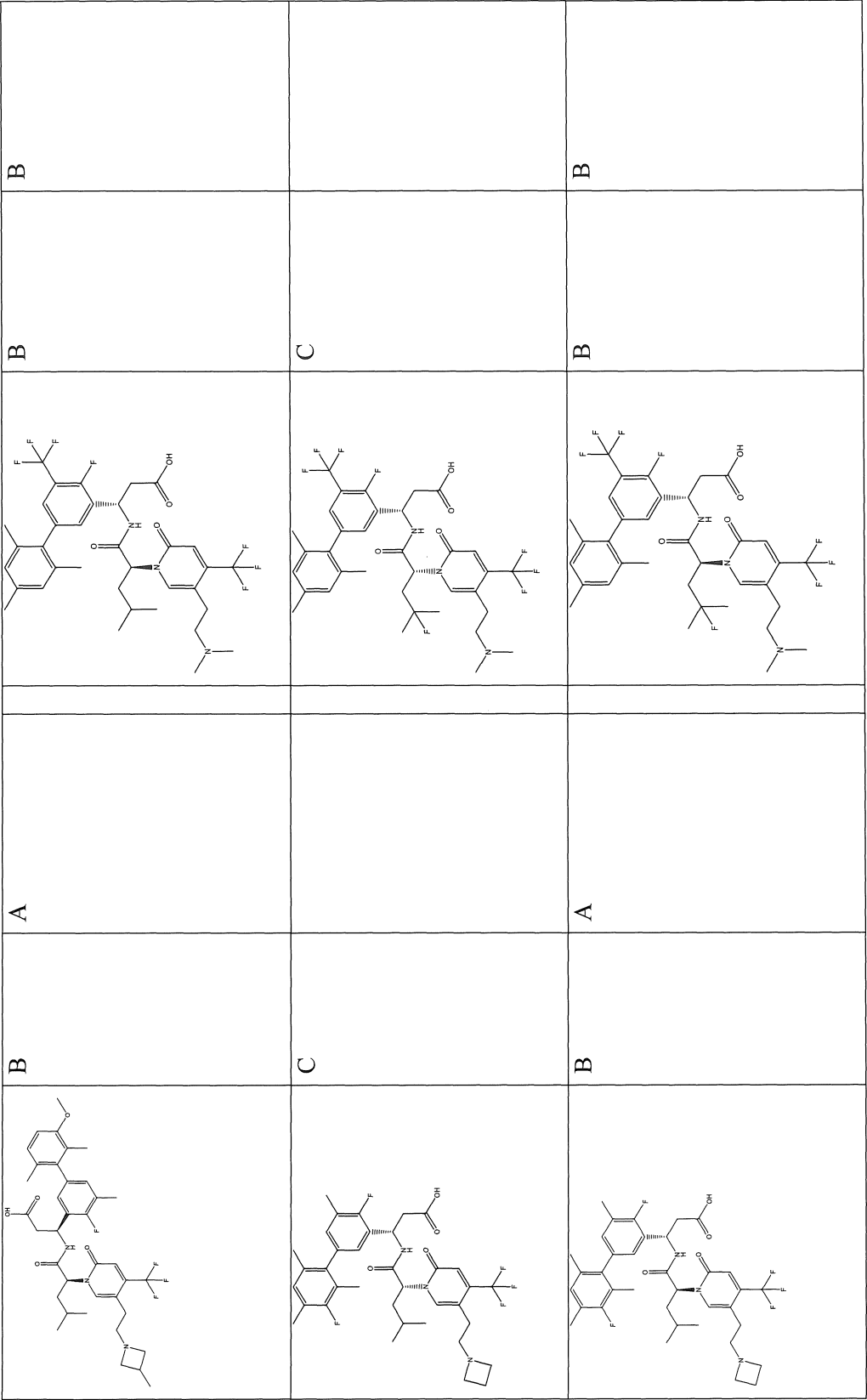
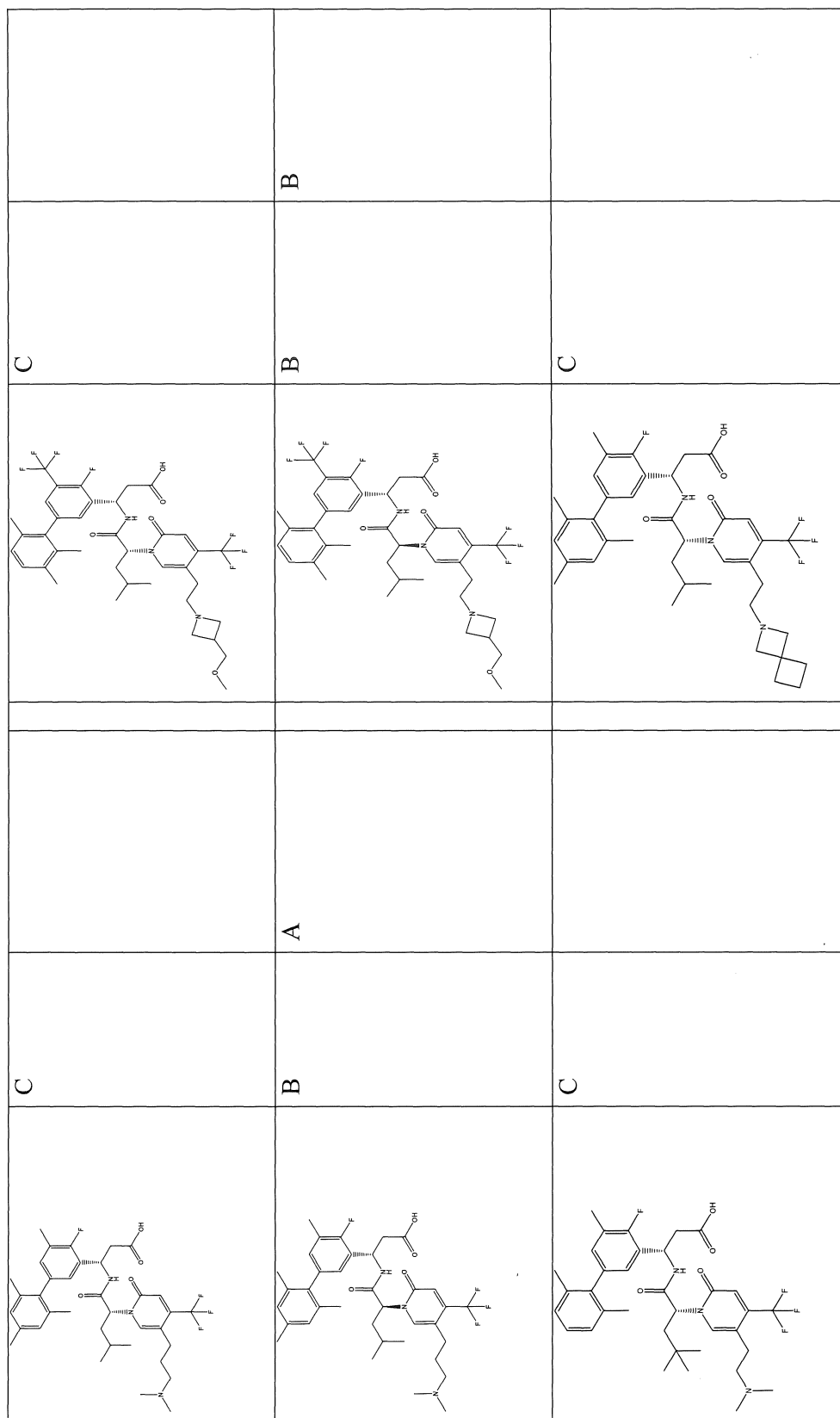


FIG. 3 (tiếp tục)



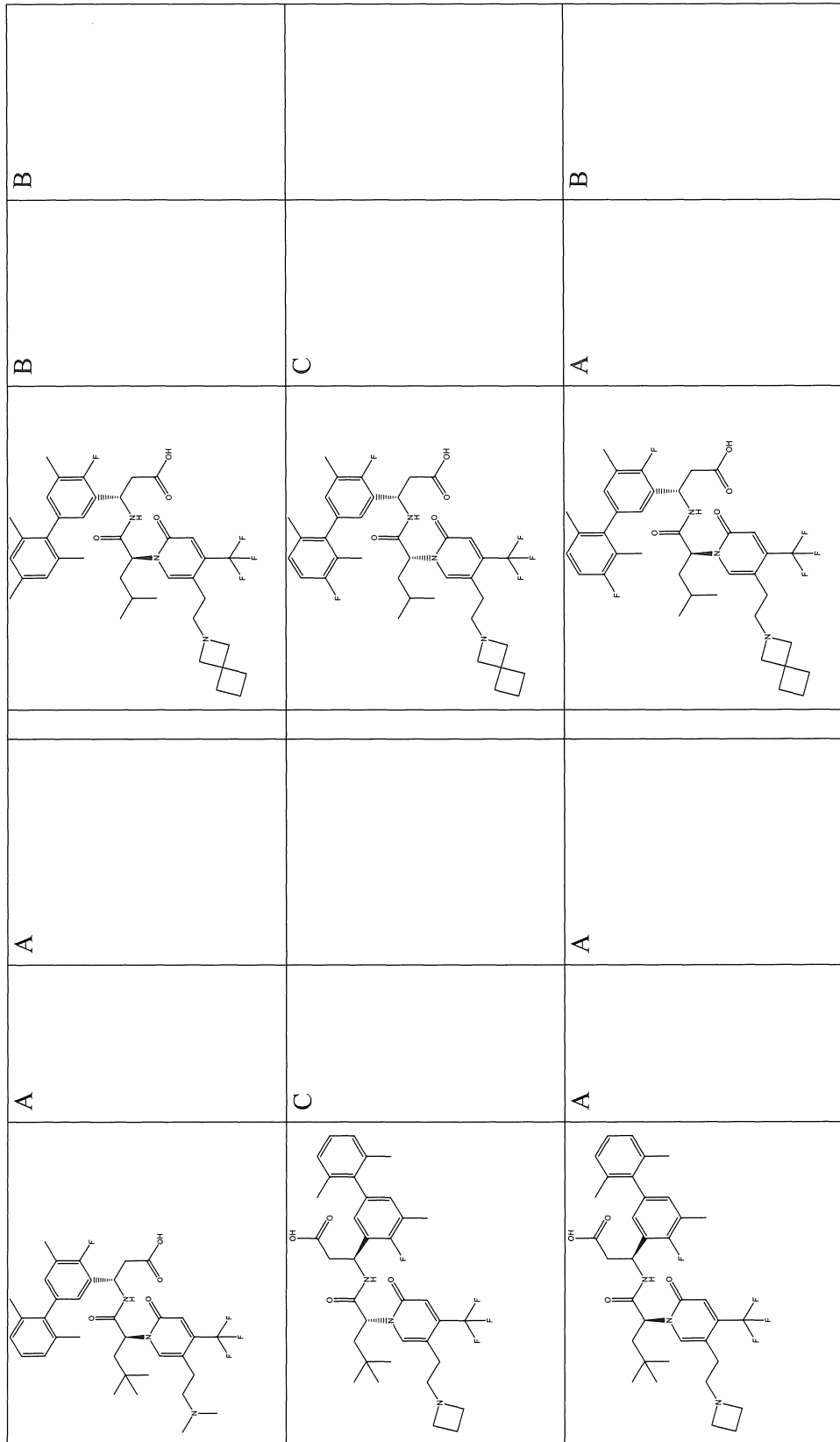
55/87

FIG. 3 (tiếp tục)



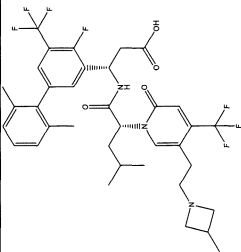
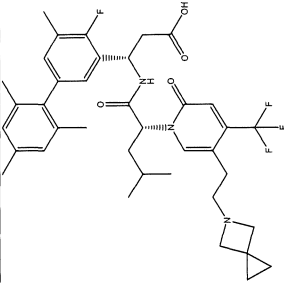
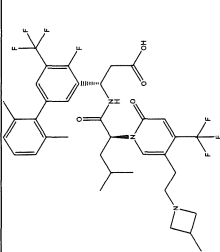
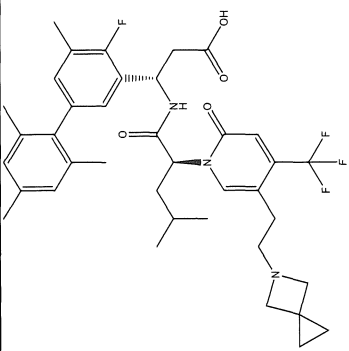
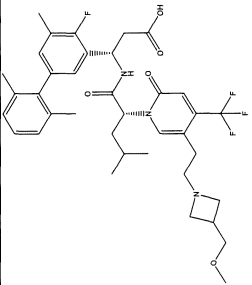
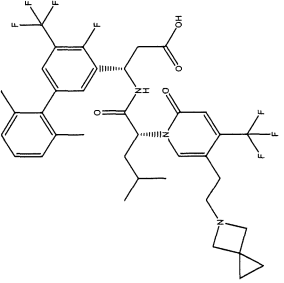
56/87

FIG. 3 (tiếp tục)



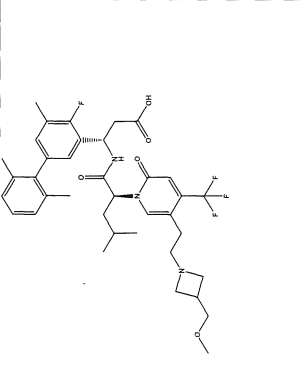
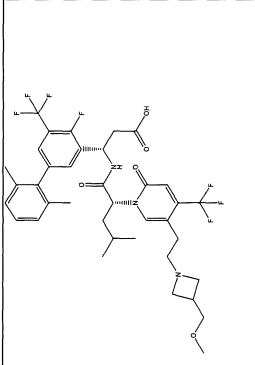
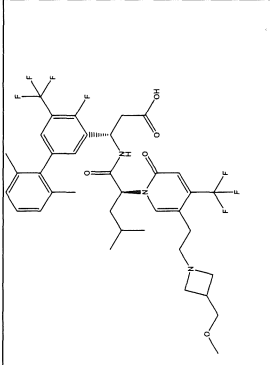
57/87

FIG. 3 (tiếp tục)

	C				C		
	A				A		
	C				C		

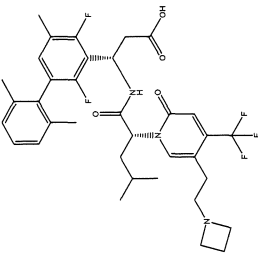
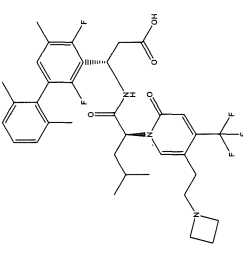
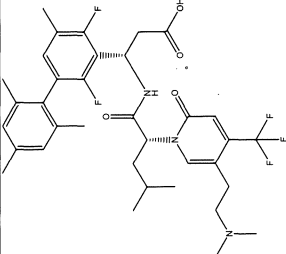
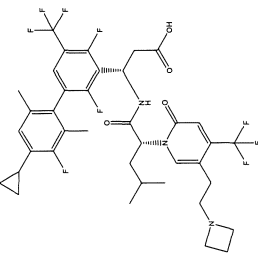
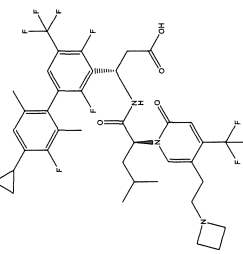
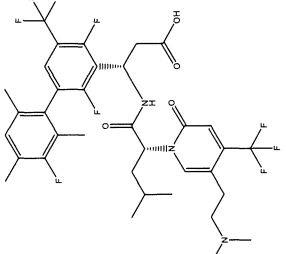
58/87

FIG. 3 (tiếp tục)

 Chemical structure A: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, and a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group. It also includes a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group and a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group.	A	A	A	A	B
 Chemical structure C: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, and a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group. It also includes a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group and a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group.	C				
 Chemical structure A: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group, and a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group. It also includes a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group and a 4-(2,4,6-trifluorophenyl)phenyl group.	A	B			

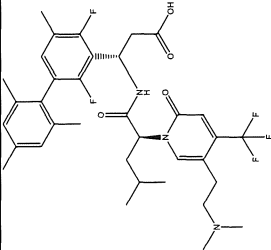
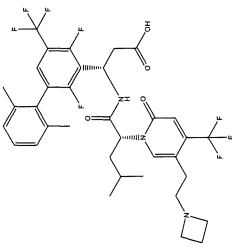
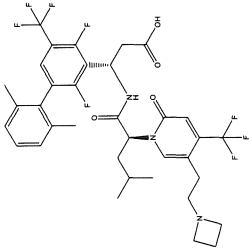
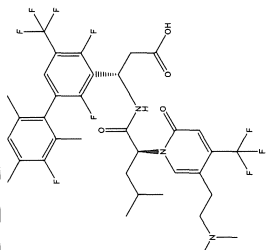
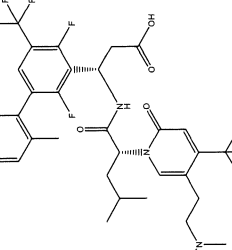
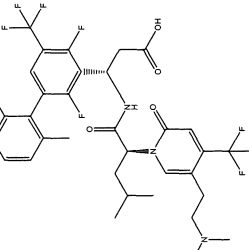
59/87

FIG. 4

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	A
	C	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
		
	B	B
	C	

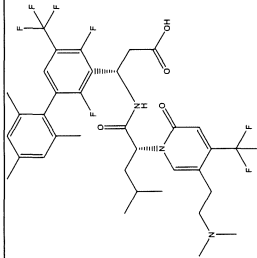
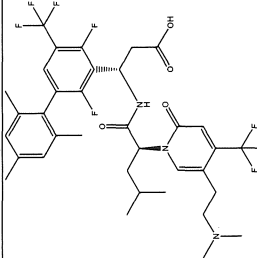
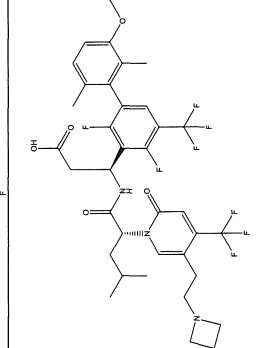
60/87

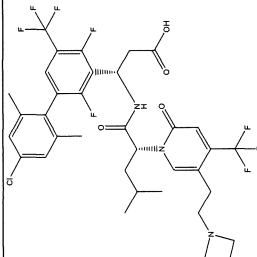
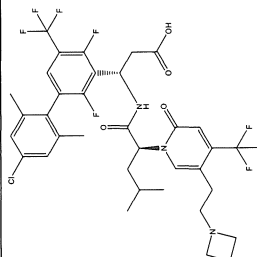
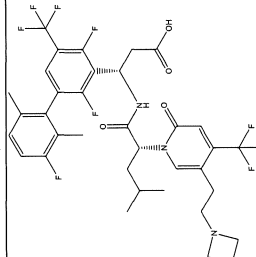
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	A
	C	
	A	B
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
		
	B	B

61/87

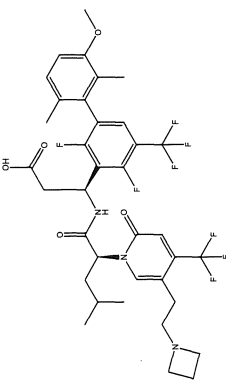
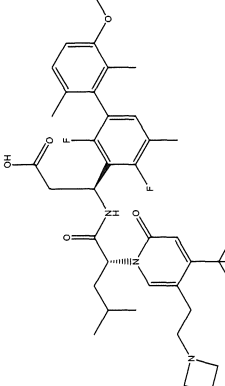
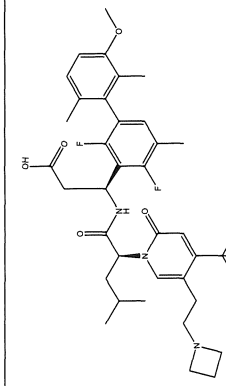
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	
	B	B
		

62/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	ad47 FP M n, CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	ad47 LBA Mn CP 886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	B	A

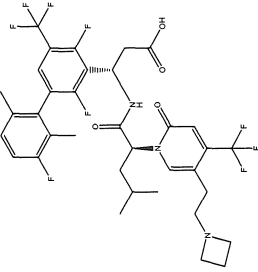
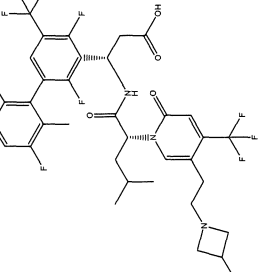
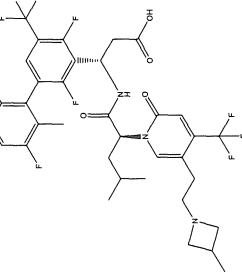
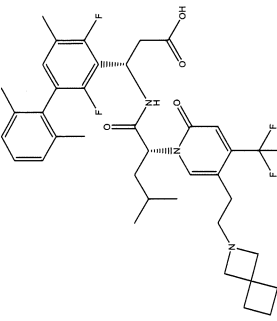
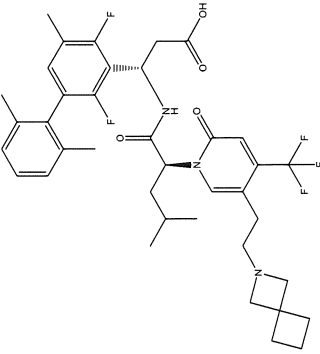
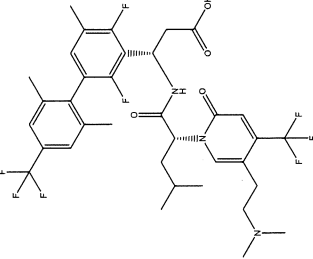
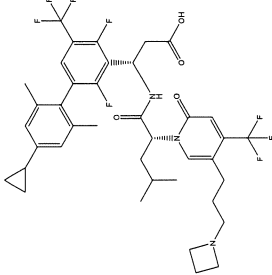
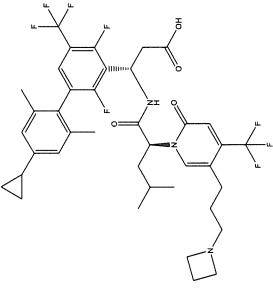
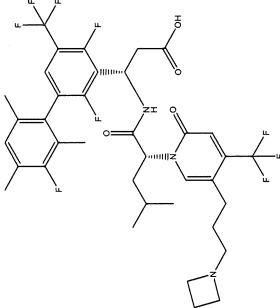
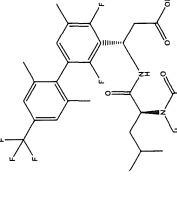
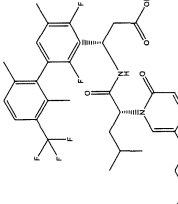
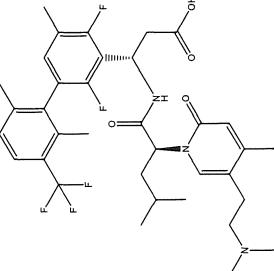
Các hợp chất	ad47 FP Mn CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	ad47 LBA Mn CP 886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
		
	B	B

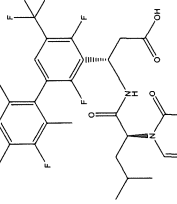
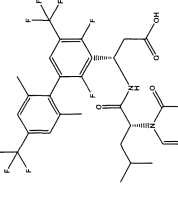
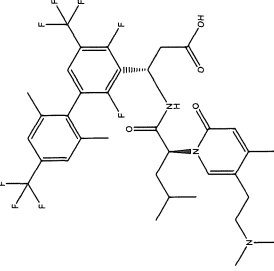
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	A	A
	C	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	
	B	B
	C	

64/87

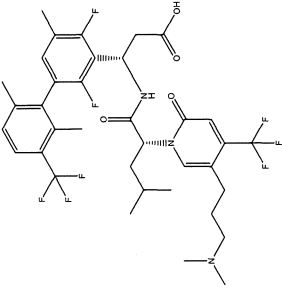
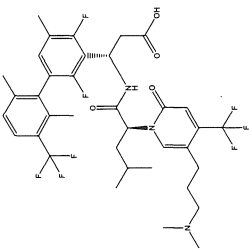
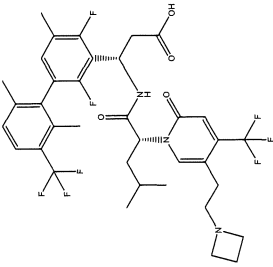
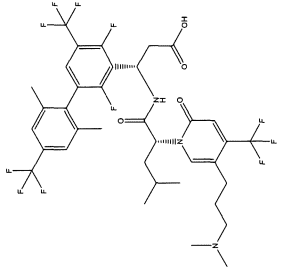
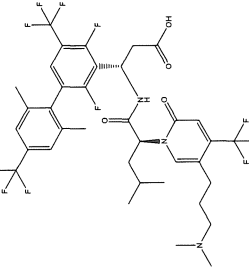
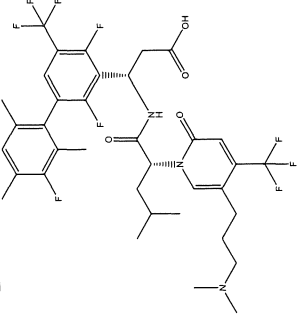
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	A	B
	C	
	A	B

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

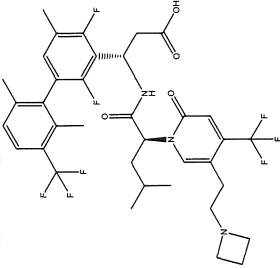
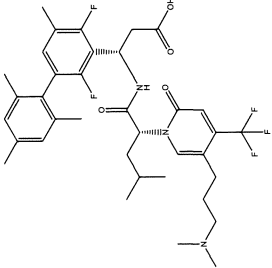
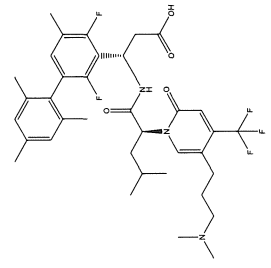
65/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	A	
	C	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

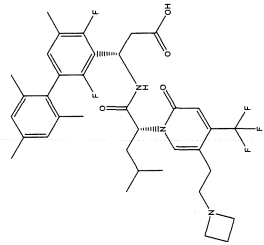
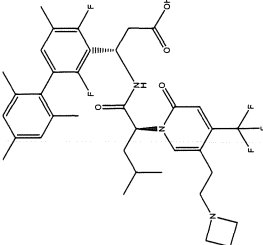
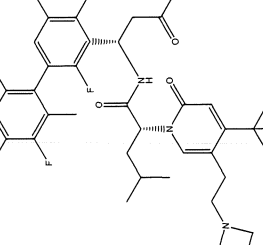
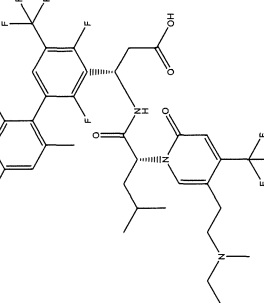
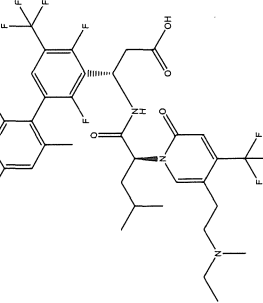
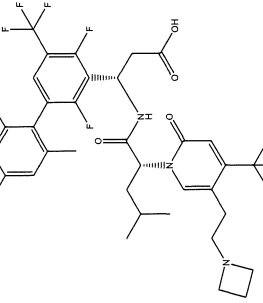
66/87

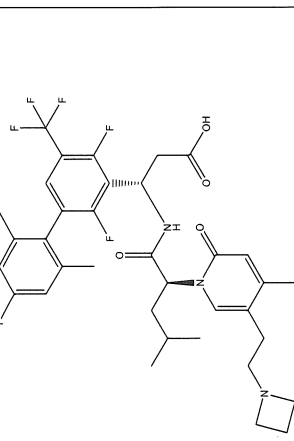
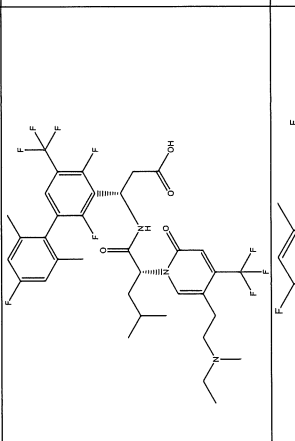
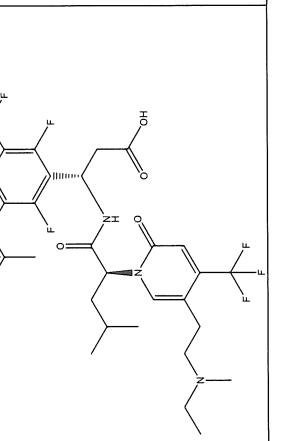
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. nCP Ecto (IC ₅₀) [mM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [mM]
	B	B
	C	
	B	A

67/87

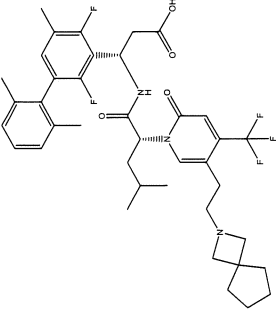
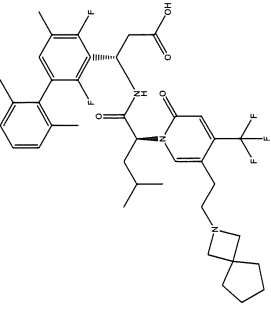
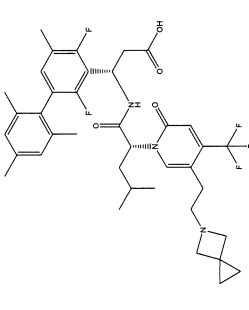
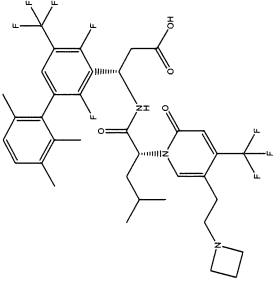
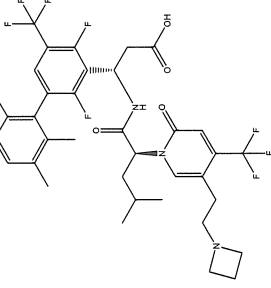
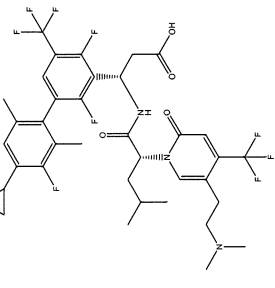
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP 8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	A	A
	C	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP 8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto [IC ₅₀] [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM [IC ₅₀] [nM]
	A	B
	C	
	B	B

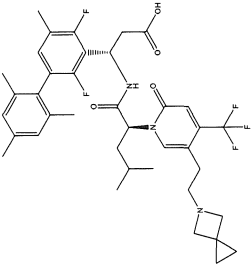
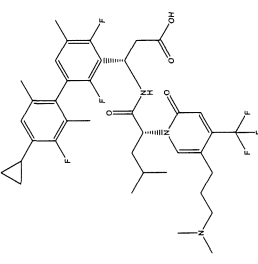
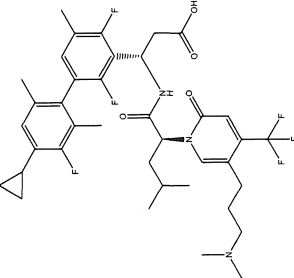
69/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	A	B
	B	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.886MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	
	B	B
	C	

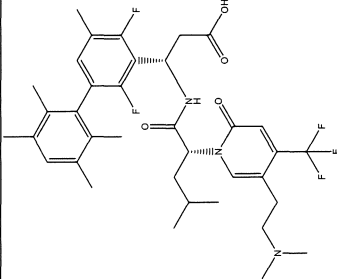
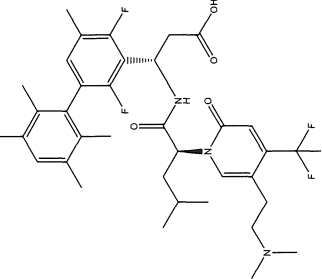
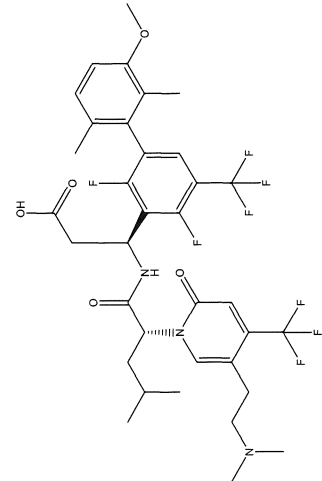
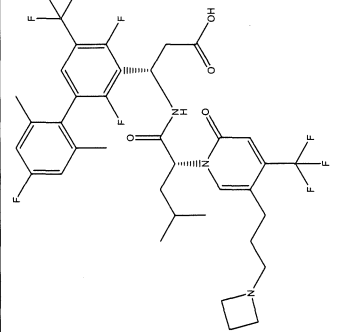
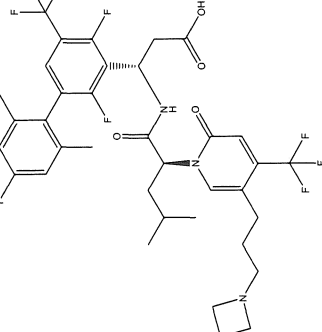
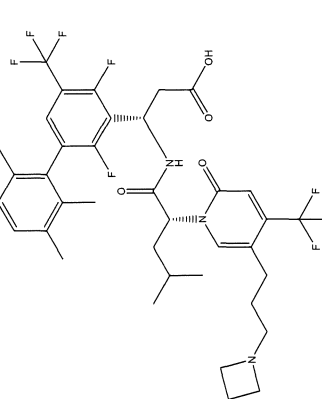
70/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	A	B
	C	
	B	B

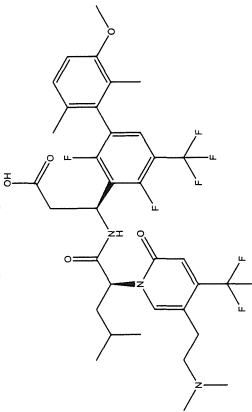
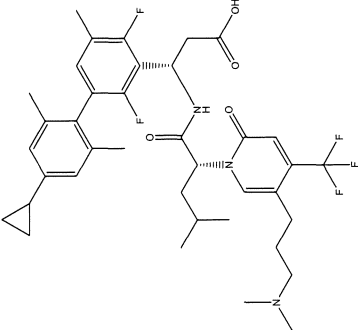
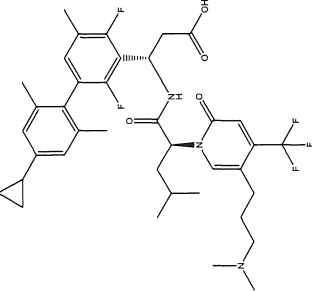
71/87

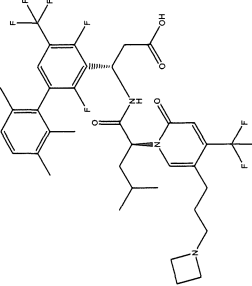
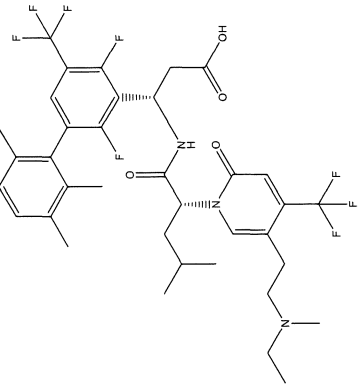
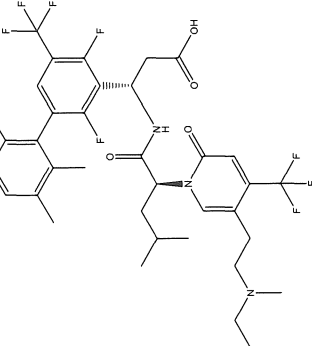
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	A	B
	C	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

72/87

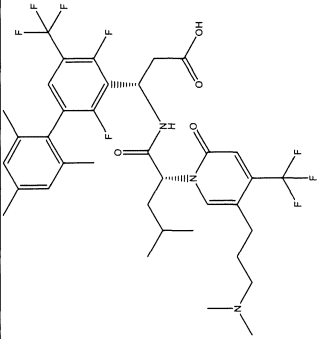
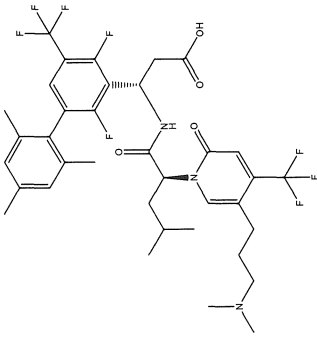
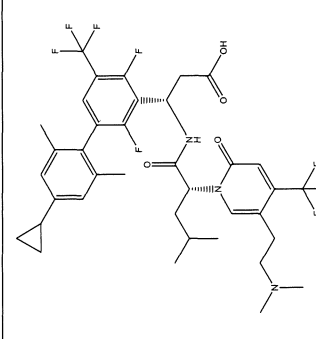
FIG. 4 (tiếp tục)

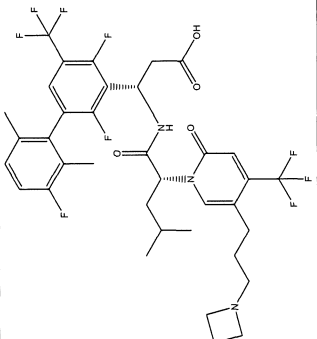
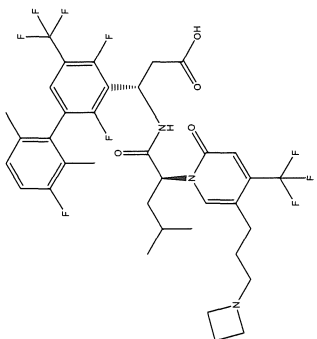
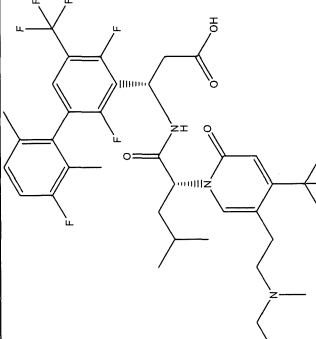
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	B	
	B	B

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
		
	B	B

73/87

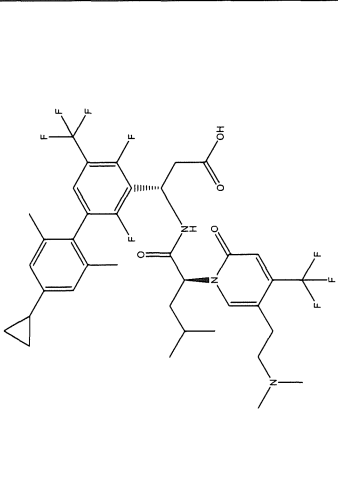
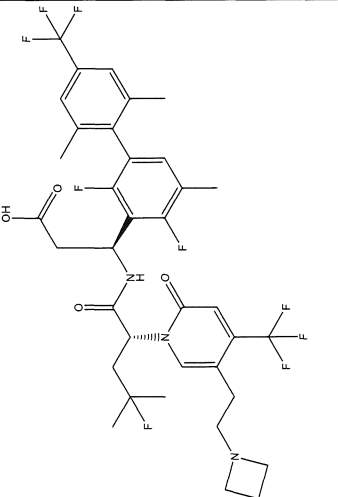
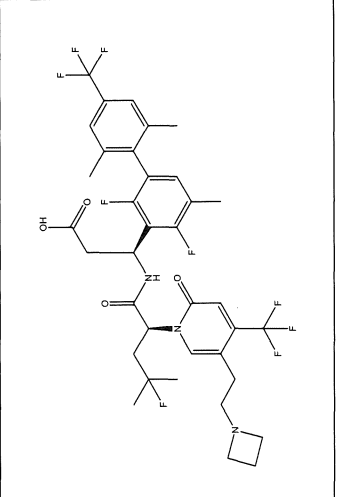
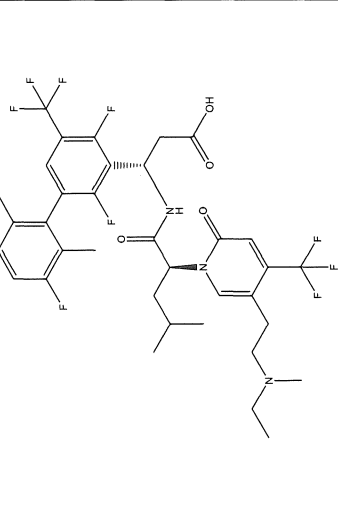
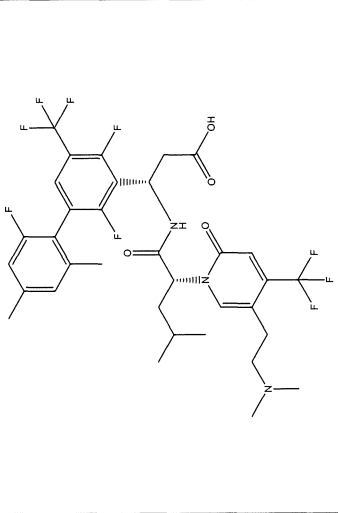
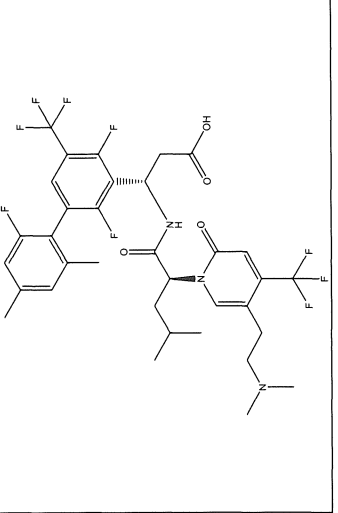
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

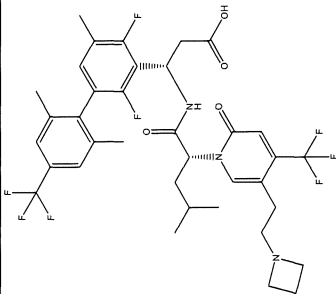
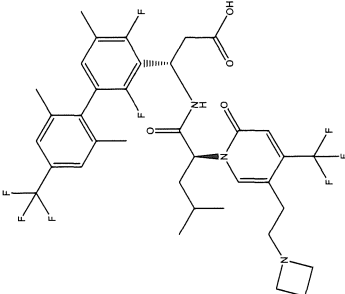
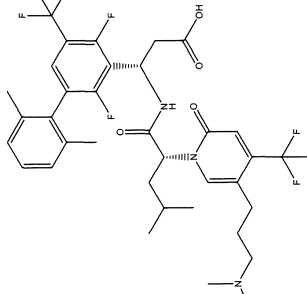
74/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	B	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	A	B

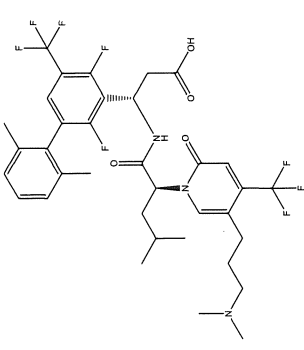
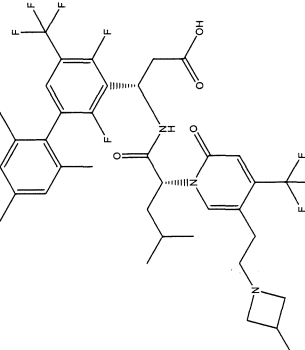
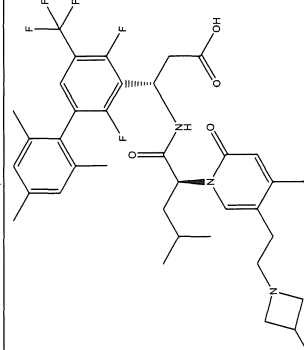
75/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto [IC ₅₀] [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	
	C	

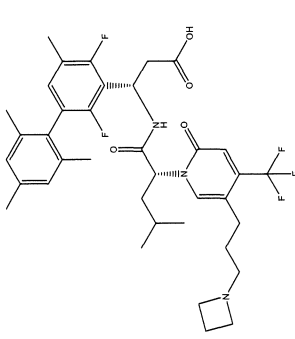
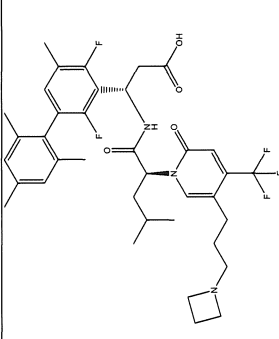
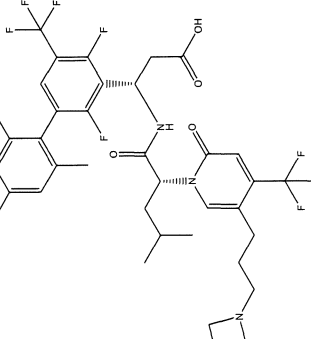
76/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto [IC ₅₀] [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	B	B

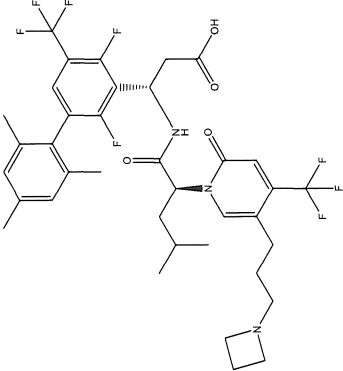
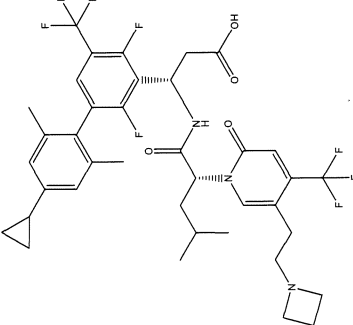
77/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	A
	C	
		

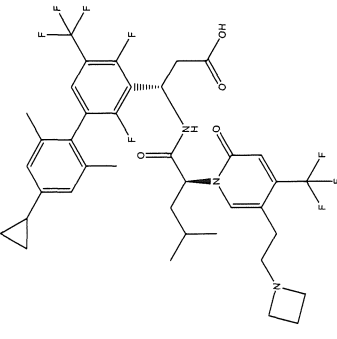
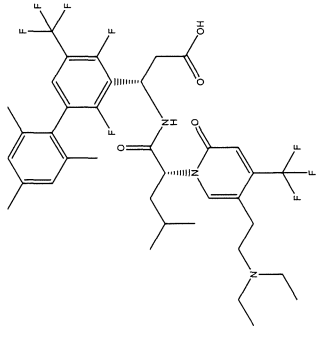
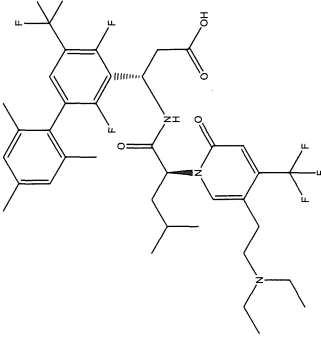
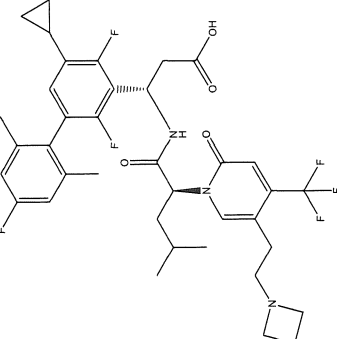
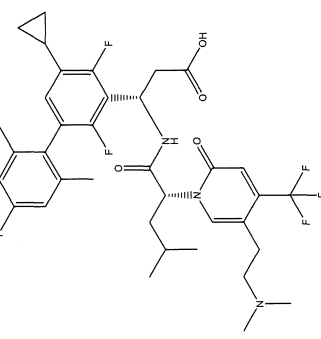
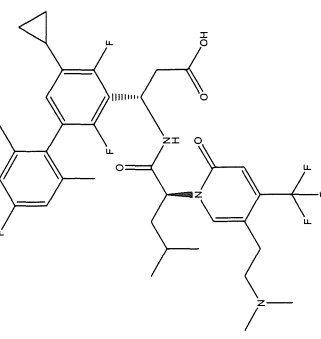
78/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAc AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	B	B

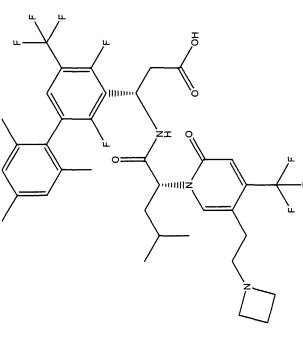
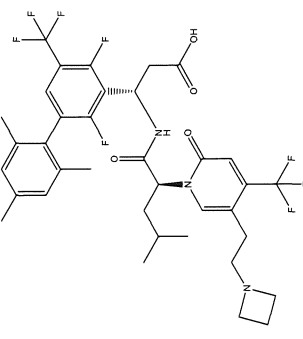
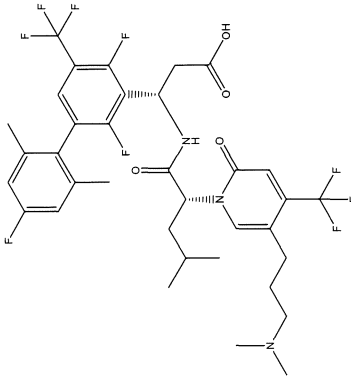
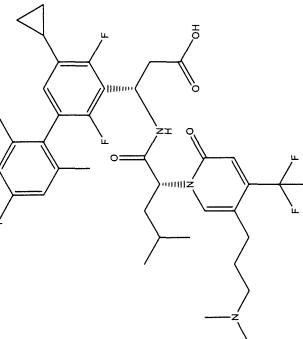
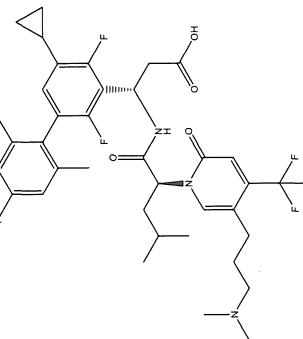
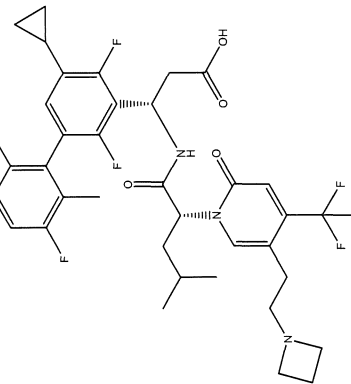
79/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	A	B
	C	
	A	B
	A	A
	C	
	B	A

80/87

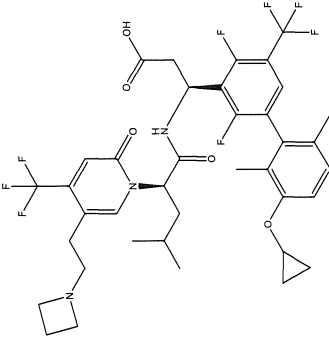
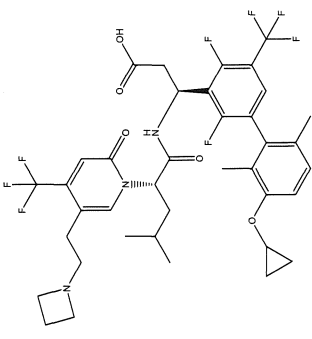
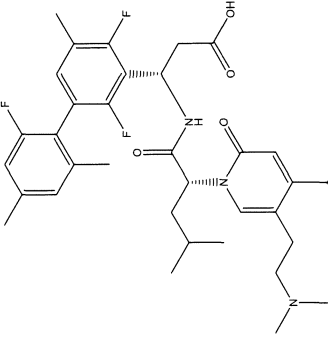
FIG. 4 (tiếp tục)

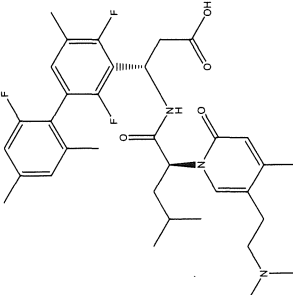
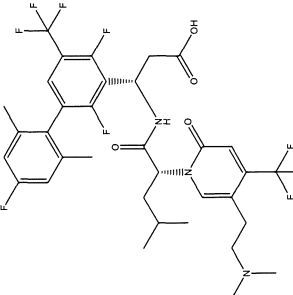
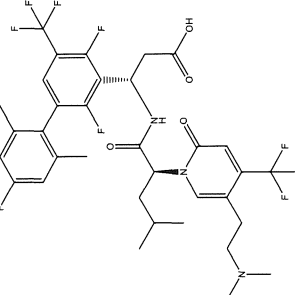
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	
	B	B
	C	
	C	
	B	A
	C	

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	A	B

82/87

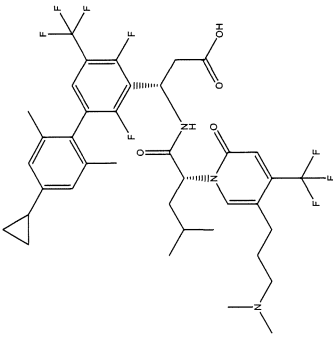
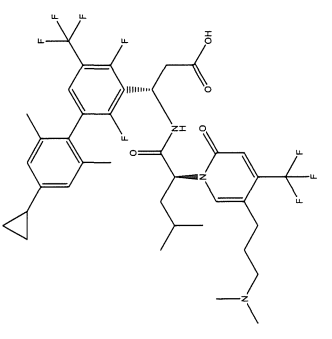
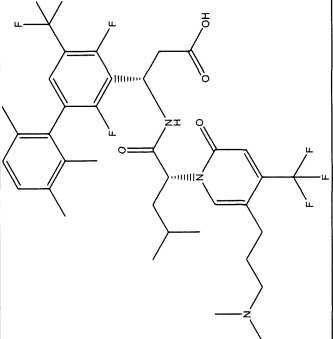
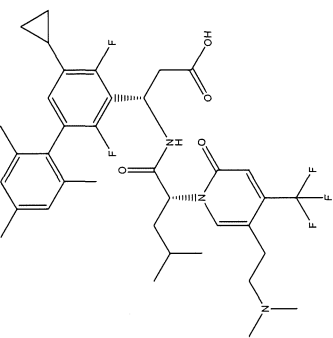
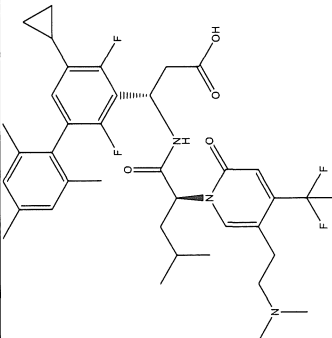
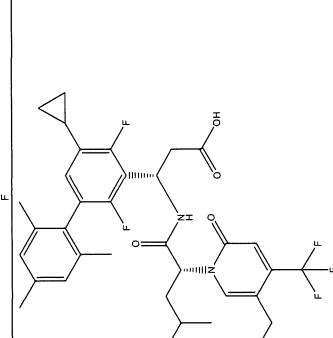
FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B
	C	

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
		
	A	B

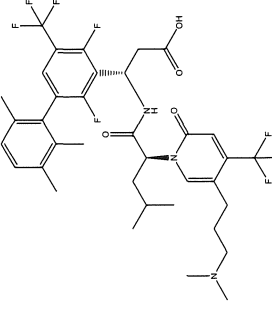
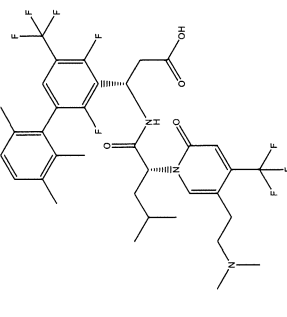
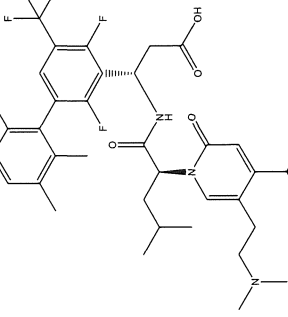
84/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.M n.CP.Ecto [IC ₅₀] [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	
	B	B
	C	
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto [IC ₅₀] [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM [IC ₅₀] [nM]
	C	
	A	A
	C	

85/87

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP 8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

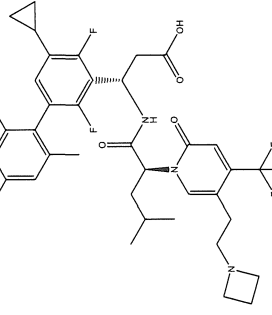
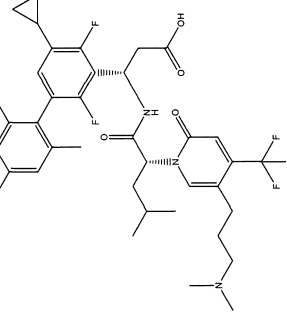
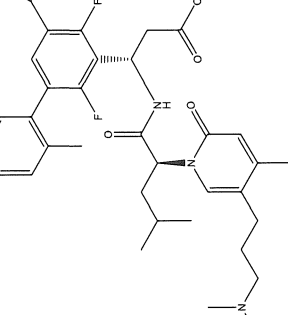
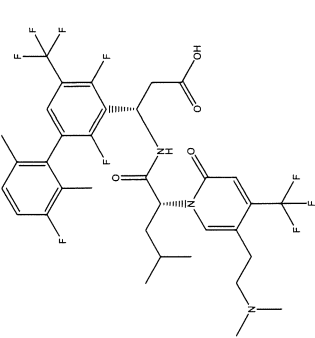
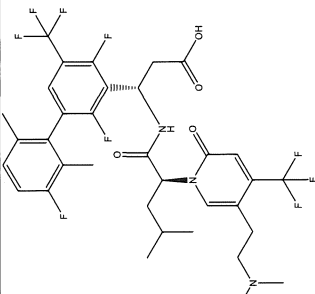
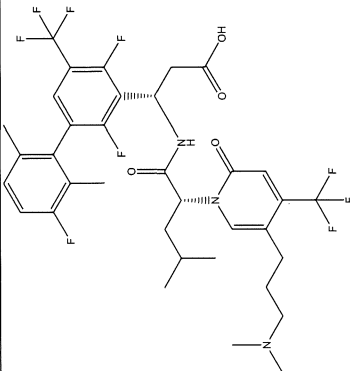
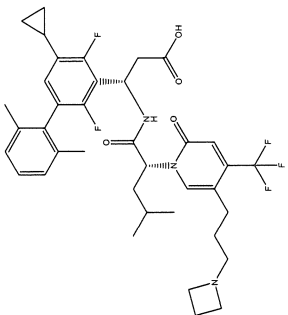
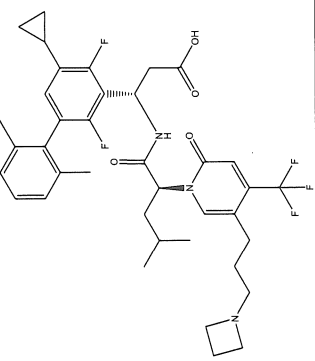
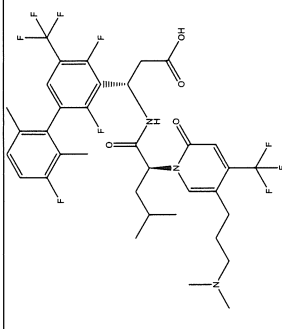
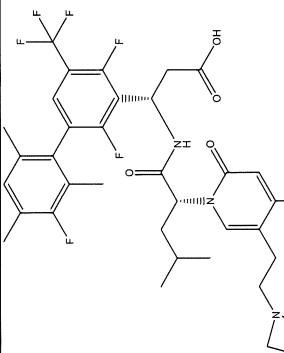
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP 8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	A
	C	
	A	B

FIG. 4 (tiếp tục)

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
		
	B	B
		
Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAdC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	B	B

Các hợp chất	a4b7.FP.Mn. n.CP.Ecto (IC ₅₀) [nM]	a4b7.LBA.Mn. CP.8866MAcC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	B