



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

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

(11) 
1-0020149

(51)⁷ **C07D 207/06, A61K 31/40, C07D**
207/08, A61P 11/00

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2016-00642 | (22) | 17.07.2014 | | |
| (86) | PCT/KR2014/006483 | 17.07.2014 | (87) | WO2015/016511 | 05.02.2015 |
| (30) | 10-2013-0090175 | 30.07.2013 | KR | | |
| (45) | 25.12.2018 | 369 | (43) | 25.07.2016 | 340 |
| (73) | DONG-A ST CO., LTD (KR)
64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu Seoul 130-823, Republic of Korea | | | | |
| (72) | KIM, Soon-Hoe (KR), IM, Weon-Bin (KR), CHO, Chong-Hwan (KR), CHOI, Sun-Ho (KR), PARK, Jung-Sang (KR), KIM, Mi-Yeon (KR), CHOI, Sung-Hak (KR), LEE, Min-Jung (KR), CHO, Kang-Hun (KR) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT BIPHENYL, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập tới hợp chất biphenyl, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó, phương pháp điều chế các hợp chất này, và dược phẩm chứa chúng. Hợp chất biphenyl, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế có tác dụng làm chất đối kháng thụ thể muscarinic M3, và do vậy hữu ích trong phòng và điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh nghẽn mạch phổi mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do tuổi già, bệnh tăng nhãn áp, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, rối loạn nhịp tim, và hội chứng tăng tiết nước bọt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất đối kháng thụ thể muscarinic M3, và cụ thể là hợp chất biphenyl có hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic M3, chất đồng phân lập thể của nó, muối được dụng của nó, hoặc hydrat của nó, phương pháp điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể muscarinic được tìm thấy trong tất cả các bộ phận của cơ thể người như não và tuyến nước bọt. Thụ thể này là thành phần của nhóm các thụ thể bắt cặp G-protein, và được chia thành năm phân nhóm (M1 đến M5). Trong số các phân nhóm này, các thụ thể M1, M2, và M3 được tìm thấy phổ biến nhất trong mô động vật và người, và đặc tính dược học của nó đã được làm sáng tỏ. Thụ thể muscarinic M1 được tìm thấy chủ yếu ở vỏ não, và tham gia vào quá trình điều hòa chức năng nhận thức cao. Thụ thể M2 được tìm thấy chủ yếu trong cơ tim và cơ trơn bàng quang, và tham gia vào quá trình điều hòa nhịp tim. Thụ thể M3 được tìm thấy phổ biến ở các mô ngoại vi và tham gia vào việc kích thích đường tiêu hóa và đường tiết niệu, và sự tiết nước bọt. Các thụ thể M4 và M5 được tìm thấy trong não, thụ thể M4 chủ yếu tham gia vào chức năng vận động, còn vai trò của thụ thể M5 vẫn chưa rõ ràng.

Nhìn chung, chất đối kháng thụ thể muscarinic được xác định là hữu ích trong điều trị nhiều bệnh khác nhau, cụ thể là, bệnh nghẽn mạch phổi mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do tuổi già, bệnh tăng nhãn áp, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, rối loạn nhịp tim, và hội chứng tăng tiết nước bọt (Invest. Drugs, 1997, 6 (10), 1395-1411, Drugs Future, 1997, 22 (2) 135-137, Drugs Future, 1996, 21 (11), 1105-1108, Drugs Future, 1997, 22 (7), 733 đến 737).

Trong số các thụ thể muscarinic, thụ thể M2 và M3 chiếm ưu thế trong bàng quang của người và có vai trò điều hòa co thắt bàng quang. Thụ thể M2 được tìm thấy trong bàng quang nhiều hơn ít nhất ba lần so với thụ thể M3, và nó đóng vai trò ức chế sự giãn bàng quang nhờ thụ thể β thay vì trực tiếp tham gia vào sự co bàng quang. Như vậy, thụ thể M3 dường như đóng vai trò quan trọng nhất trong sự co thắt bàng quang. Vì vậy, chất đối kháng chọn lọc kháng lại thụ thể M3 thể hiện hiệu quả ức chế tốt chống lại sự co bàng quang do thụ thể muscarinic, nhưng lại ức chế sự tiết nước bọt dẫn đến hiện tượng khô miệng.

Do đó, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu và điều chế được các hợp chất có hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic M3 nhờ khả năng liên kết chọn lọc của chúng với thụ thể muscarinic M3 và giảm thiểu tác dụng phụ, nhờ đó đã tạo ra sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất biphenyl hoặc muối được dụng của nó.

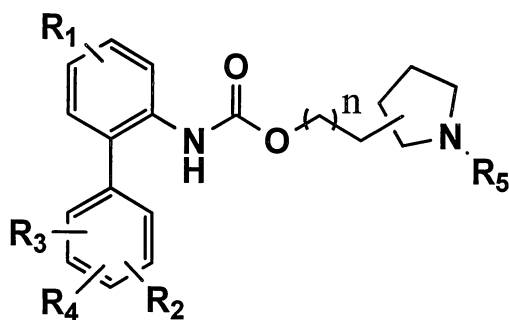
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất biphenyl hoặc muối được dụng của nó.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 bao gồm hợp chất biphenyl, muối được dụng của nó, hoặc hydrat của nó dùng làm hoạt chất.

Cách thức giải quyết vấn đề

Cụ thể hơn, để đạt được các mục đích trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất biphenyl có công thức 1:

(Công thức 1)



trong đó các ký hiệu là như được mô tả chi tiết sau đây, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất biphenyl hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 bao gồm hợp chất biphenyl, muối được dụng của nó, hoặc hydrat của nó dùng làm hoạt chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

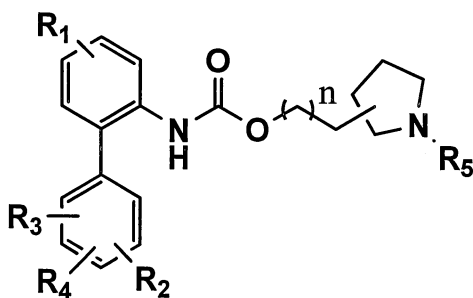
Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh, cụ thể là, alkyl C₁-C₆ là hydrocarbon béo có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm tất cả các gốc metyl, etyl, propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, isopentyl và các gốc tương tự.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkoxy” có nghĩa là gốc mà trong đó nguyên tử hydro của nhóm hydroxyl được thế bằng alkyl, cụ thể là, alkoxy C₁-C₆ là alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm tất cả các gốc metoxy, etoxy, propoxy, n-butoxy, n-pentyloxy, isopropoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, neopentyloxy, isopentyloxy và các gốc tương tự.

Hợp chất biphenyl

Sáng chế đề xuất hợp chất biphenyl có công thức 1, hoặc muối được dụng của nó:

(Công thức 1)



trong đó:

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C_1-C_6 ;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, alkoxy C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc $-C(O)R_6$;

R_5 là hydro hoặc alkyl C_1-C_6 ;

n là 0 hoặc 1; và

R_6 là hydro hoặc amino.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, R_1 trong công thức 1 có thể là hydro hoặc halogen; R_2 , R_3 và R_4 có thể độc lập với nhau là hydro, halogen, hoặc alkyl C_1-C_6 ; và R_5 có thể là alkyl C_1-C_6 .

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, R_1 trong công thức 1 có thể là hydro, R_2 , R_3 và R_4 có thể độc lập với nhau là hydro hoặc halogen; R_5 có thể là alkyl C_1-C_6 ; và n có thể là 0 hoặc 1.

Theo sáng chế, muối được dụng tốt hơn là muối cộng axit được tạo thành với axit tự do được dụng. Axit tự do có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ. Axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sunfuric, axit phosphoric, v.v., và axit hữu cơ bao gồm axit xitric, axit axetic, axit lactic, axit

maleic, axit coumaric, axit gluconic, axit metansulfonic, axit glycolic, axit succinic, axit 4-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit galacturonic, axit embonic, axit glutamic, axit aspartic, v.v.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó có thể có hiện tượng đa hình, và cũng có thể tồn tại dưới dạng solvat (cụ thể như hydrat, v.v.). Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể riêng rẽ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất biphenyl được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

- 1) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 2) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 3) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 4) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 5) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 6) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 7) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 8) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 9) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 10) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-triflometoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 11) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 12) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 13) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 14) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl ((3'-flo-4'-metyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 15) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 16) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-etoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 17) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 18) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 19) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 20) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 21) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 22) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 23) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 24) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 25) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 26) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 27) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 28) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 29) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-(3-hydroxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 30) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-(dimetylamino)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 31) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 32) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

- 33) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 34) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 35) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 36) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 37) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-tert-butyl-5'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 38) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 39) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-amino-3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 40) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 41) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 42) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4',5-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 43) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 44) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-ethyl-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 45) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 46) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-amino-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 47) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

48) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

49) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

50) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

51) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

52) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

53) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

54) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

55) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

56) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

57) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

58) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-flo-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

59) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-3',4'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

60) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

61) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-5-metoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

62) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-5-metoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

63) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-metoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

64) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-5-metoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

65) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4'-flo-5-metoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

66) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

67) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

68) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

69) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

70) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

71) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3',5,5'-triclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

72) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

73) 2-(1-methylpyrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

74) (R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-flo-4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

75) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-difluoro-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

76) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-dichloro-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

77) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-chloro-4'-fluoro-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

78) (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

79) (S)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

80) (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

81) (S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

82) (S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

83) (S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

84) (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

85) (S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

86) (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

87) (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3'-fluoro-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

88) (S)-pyrrolidin-2-ylmethyl (4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

89) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

90) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

91) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

92) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

93) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 94) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 95) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 96) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 97) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 98) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 99) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 100) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 101) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 102) (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 103) (S)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 104) (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 105) (S)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 106) (S)-(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 107) (S)-(1-isobutylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 108) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 109) (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 110) (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

111) (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

112) (S)-(1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

113) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

114) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

115) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

116) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

117) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

118) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

119) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

120) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

121) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

122) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

123) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

124) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

125) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

126) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

127) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

128) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

129) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

130) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

131) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

132) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

133) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

134) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

135) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

136) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

137) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

138) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

139) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

140) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

141) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

142) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

143) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

144) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

145) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

146) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

147) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

148) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

149) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

150) (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

151) (R)-(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

152) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-(hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

153) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

154) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

155) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

156) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

157) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

158) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

159) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-6'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

160) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

161) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

162) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

163) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 164) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 165) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 166) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 167) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 168) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 169) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 170) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 171) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 172) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 173) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4',5,5'-tetraflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 174) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 175) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 176) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 177) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 178) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-cyano-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 179) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-hydroxy-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 180) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 181) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 182) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4,5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 183) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 184) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 185) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',6'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 186) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5'-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 187) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 188) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 189) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 190) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-6'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 191) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 192) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 193) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 194) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 195) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 196) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 197) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 198) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 199) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 200) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 201) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 202) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 203) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 204) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 205) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 206) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 207) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-fluoro-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

208) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

209) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (4'-(tert-butyl)-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

210) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5,5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

211) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-4',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

212) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (4'-chloro-3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

213) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-amino-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

214) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',5'-difluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

215) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

216) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

217) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

218) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-2',4'-bis(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

219) (S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-ethoxy-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

220) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3',4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

221) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

222) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

223) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-fluoro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

224) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

225) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-dichloro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate; và

226) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5'-dichloro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate.

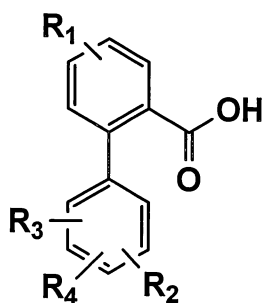
Phương pháp điều chế hợp chất biphenyl

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dùng của nó (các phương pháp điều chế 1 đến 4).

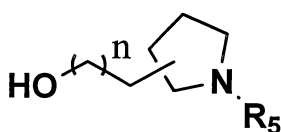
Phương pháp điều chế 1

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dùng của nó theo sáng chế có thể bao gồm bước phản ứng giữa hợp chất có công thức 2 với hợp chất có công thức 3 với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamate:

(Công thức 2)



(Công thức 3)



trong đó R_1 đến R_5 và n giống như được xác định trong công thức 1.

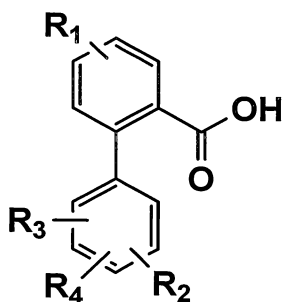
Chất phản ứng tổng hợp carbamat tốt hơn là hỗn hợp chứa hợp chất azit. Cụ thể là, chất phản ứng tổng hợp carbamat được sử dụng theo sáng chế có thể là hỗn hợp của diphenylphosphoryl azit (DPPA) và triethylamin, hỗn hợp của anhydrit propylphosphonic (T3P), trimethylsilyl azit (TMSN_3) và triethylamin, hỗn hợp của natri azit (NaN_3), tetrabutylamoni bromua và kẽm (II) triflat, hoặc các hỗn hợp tương tự.

Ngoài ra, phản ứng tổng hợp carbamat có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng 100 đến 120°C trong 4 đến 12 giờ.

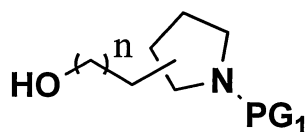
Phương pháp điều chế 2

Ngoài ra, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể bao gồm các bước: phản ứng giữa hợp chất có công thức 2 với hợp chất có công thức 3a với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat để tạo ra hợp chất có công thức 4; loại bỏ nhóm bảo vệ amin từ hợp chất có công thức 4 để tạo ra hợp chất có công thức 1a; và bổ sung nhóm thế R_5 vào hợp chất có công thức 1a:

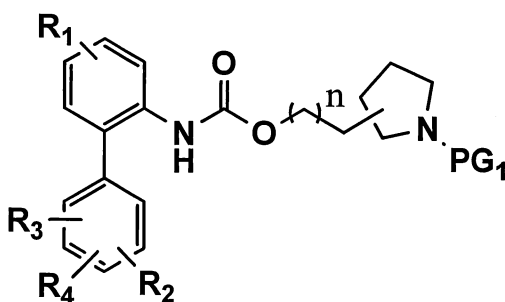
(Công thức 2)



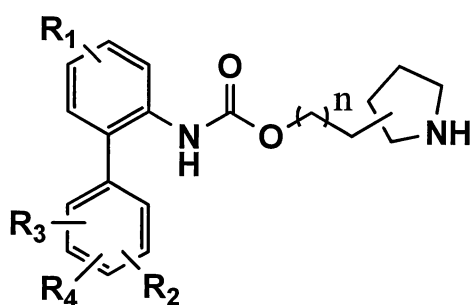
(Công thức 3a)



(Công thức 4)



(Công thức 1a)



trong đó R_1 đến R_4 và n giống như được xác định trong công thức 1, và PG_1 là nhóm bảo vệ amin có thể được chọn từ nhóm bao gồm: Boc (tert-butyloxycarbonyl), benzyl, tert-butyl, PMB (4-metoxymethyl), Fmoc (floenylmethyloxycarbonyl), Ts (tosylat), MOM (metoxymetyl), THP (tetrahydropyranyl), TBDMS (tert-butyldimethylsilyl), và TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl).

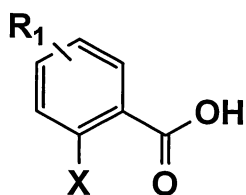
Chất phản ứng tổng hợp carbamat và các điều kiện phản ứng như được mô tả trong phương pháp điều chế 1 trên đây.

Ngoài ra, paladi-cacbon (Pd-C), axit mạnh như axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit bromhydric hoặc các axit tương tự; hoặc bazơ như piperidin; amoni xeri (IV) nitrat; tetra-n-butyl amoni florua hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amin. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 3 đến 12 giờ.

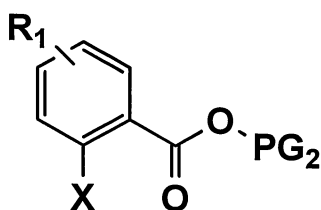
Ngoài ra, phản ứng bổ sung nhóm thế R_5 vào có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch formaldehyt, axit axetic và kẽm, hoặc có thể được thực hiện bằng cách sử dụng alkyl halogenua, kali cacbonat, kali iodua hoặc triethylamin. Nước hoặc dimetylformamit có thể được sử dụng làm dung môi. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ phòng đến 120°C trong 5 đến 12 giờ.

Trong khi đó, hợp chất có công thức 2 có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm các bước: phản ứng của hợp chất có công thức 5 với sự có mặt của axit để tạo ra hợp chất có công thức 6, là hợp chất có nhóm bảo vệ axit carboxylic được đưa vào đó; liên hợp hợp chất có công thức 6 với hợp chất có công thức 7 để tạo thành hợp chất có công thức 8; và khử este hóa hợp chất có công thức 8 với sự có mặt của bazơ:

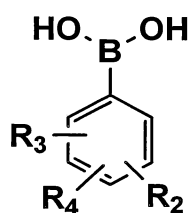
(Công thức 5)



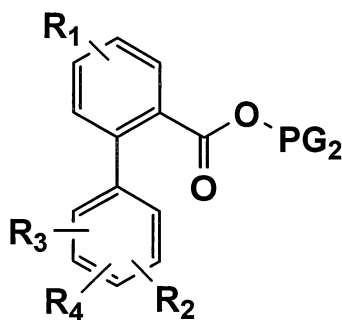
(Công thức 6)



(Công thức 7)



(Công thức 8)



trong đó R_1 đến R_5 và n giống như được xác định trong công thức 1; X là halogen; và PG_2 là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm: nhóm alkyl C_1 - C_4 , benzyl, PMB (4-methoxybenzyl), THP (tetrahydropyranyl), TBDMS (tert-butyldimethylsilyl), và TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl).

Trong phản ứng bảo vệ nhóm bảo vệ axit carboxylic, axit được sử dụng tốt hơn là thionyl clorua hoặc axit sulfuric, còn dung môi được sử dụng tốt hơn là etanol hoặc metanol. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng 80 đến 100°C trong 4 đến 24 giờ.

Ngoài ra, bazơ được sử dụng trong phản ứng cộng hợp tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm: kali cacbonat và natri cacbonat. Chất xúc tác được sử dụng trong phản ứng cộng hợp có thể là paladi tetrakis(triphenylphosphin) hoặc paladi diclobis(triphenylphosphin), và dung môi được sử dụng trong phản ứng liên hợp có thể là toluen, hỗn hợp của toluen và etanol, hỗn hợp của etanol và nước, hỗn hợp của axetonitrin và nước, hoặc các dung môi tương tự. Hơn nữa, phản ứng liên hợp có thể được thực hiện ở nhiệt độ 100 đến 120°C trong 10 phút đến 12 giờ.

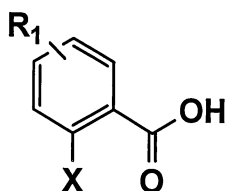
Hơn nữa, bazơ được sử dụng trong phản ứng khử este hóa tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit, và dung môi được sử dụng trong phản

ứng khử este hóa có thể có etanol hoặc hỗn hợp của etanol và nước. Phản ứng khử este hóa có thể được thực hiện ở nhiệt độ 100 đến 120°C trong 2 đến 12 giờ.

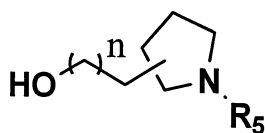
Phương pháp điều chế 3

Ngoài ra, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể bao gồm các bước: phản ứng giữa hợp chất có công thức 5 với hợp chất có công thức 3 với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat để tạo ra hợp chất có công thức 9; và liên hợp hợp chất có công thức 7 với hợp chất có công thức 9:

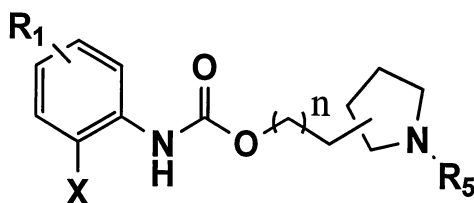
(Công thức 5)



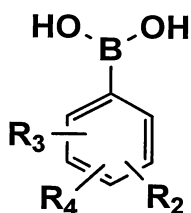
(Công thức 3)



(Công thức 9)



(Công thức 7)



trong đó R_1 - R_5 và n giống như được xác định trong công thức 1; X là halogen.

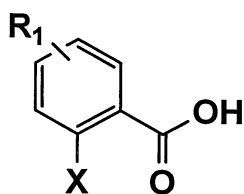
Chất phản ứng tổng hợp carbamat và các điều kiện phản ứng giống như được mô tả trong phương pháp điều chế 1 trên đây.

Ngoài ra, chất phản ứng của phản ứng liên hợp và các điều kiện phản ứng giống như được mô tả trong phương pháp điều chế 2 trên đây.

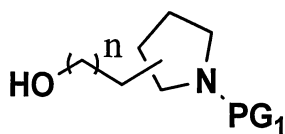
Phương pháp điều chế 4

Ngoài ra, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể bao gồm các bước: phản ứng giữa hợp chất có công thức 5 với hợp chất có công thức 3a với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat để tạo ra hợp chất có công thức 9a; loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 9a để thu được hợp chất có công thức 9b; bổ sung nhóm thế R_5 vào hợp chất có công thức 9b để tạo ra hợp chất có công thức 9; và liên hợp hợp chất có công thức 7 với hợp chất có công thức 9:

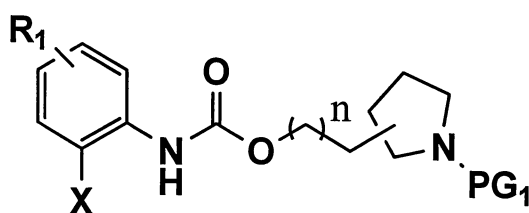
(Công thức 5)



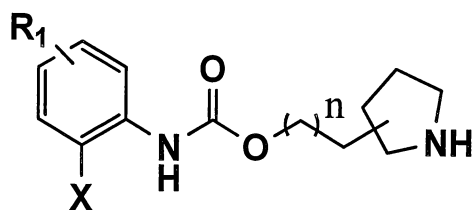
(Công thức 3a)



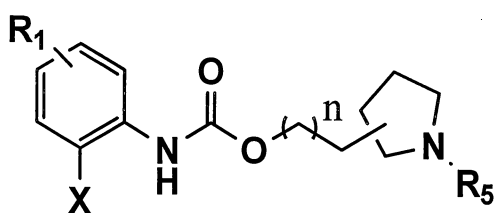
(Công thức 9a)



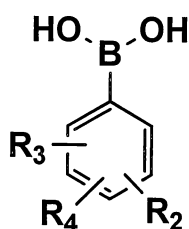
(Công thức 9b)



(Công thức 9)



(Công thức 7)



trong đó R_1 đến R_5 và n giống như được xác định trong công thức 1; X là halogen; và PG_1 giống như được xác định ở phương pháp điều chế 2.

Chất phản ứng tổng hợp carbamat và các điều kiện phản ứng giống như được mô tả trong phương pháp điều chế 1 trên đây.

Ngoài ra, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ, phản ứng bổ sung nhóm thế R_5 và phản ứng liên hợp giống như đã được mô tả trong phương pháp điều chế 2 trên đây.

Dược phẩm chứa hợp chất biphenyl

Sáng chế còn đề xuất chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 chứa hoạt chất là hợp chất có công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó, muối dược dụng của nó, hoặc hydrat của nó.

Theo sáng chế, chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 có thể là dược phẩm được dùng để phòng và điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh nghẽn mạch phổi mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do tuổi già, bệnh tăng nhãn áp, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, rối loạn nhịp tim, và hội chứng tăng tiết nước bọt.

Theo sáng chế, ngoài hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó, chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 còn có thể chứa một hay nhiều hoạt chất có chức năng tương đương hoặc gần giống như hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó.

Khi được sử dụng, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm ít nhất một chất mang được dụng. Chất mang được dụng được sử dụng trong dược phẩm của sáng chế có thể là nước muối sinh lý, nước cất, dung dịch Ringer, dung dịch muối đệm, dung dịch mantodextrin, glyxerol, etanol, hoặc hỗn hợp của một hay nhiều loại trên. Nếu cần, các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất đệm hoặc chất đối kháng khuẩn có thể được thêm vào dược phẩm của sáng chế. Ngoài ra, chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn cũng có thể được thêm vào dược phẩm để tạo thành dược phẩm có thể tiêm như dung dịch nước, huyền phù hoặc nhũ tương, thuốc viên, viên nang, thuốc dạng hạt nhỏ hoặc viên nén. Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được bào chế tùy thuộc vào loại bệnh cụ thể hoặc thành phần của chúng, bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực y dược hoặc phương pháp được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Science, Merck Publishing Company, Easton PA.

Ngoài ra, khi chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 của sáng chế được sử dụng theo đường uống, thì hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó có thể chiếm 1 đến 95%, tốt hơn là 1 đến 70% so với tổng khối lượng của chất đối kháng thụ thể M3.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường uống hoặc theo đường tiêm dưới dạng dung dịch có thể tiêm, thuốc đạn, thuốc thẩm thấu qua da, thuốc dạng hít hoặc thuốc đặt trong bàng quang.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm nhẹ bệnh liên quan đến hoạt tính của thụ thể muscarinic M3, phương pháp bao gồm việc sử dụng chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 chứa hoạt chất là hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó cho người và động vật cần hoạt tính kháng thụ thể muscarinic M3.

Chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với liệu pháp phẫu thuật, liệu pháp hormon, điều trị bằng thuốc và chất biến đổi đáp ứng sinh học để phòng và điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính của thụ thể muscarinic M3.

Dẫn chất biphenyl theo sáng chế có ái lực và tính chọn lọc với thụ thể muscarinic M3 và ít độc hơn. Như vậy, hợp chất biphenyl này có thể được sử dụng làm thuốc để phòng hoặc điều trị nhiều bệnh khác nhau có liên quan đến thụ thể muscarinic M3, cụ thể là bệnh về hệ tiết niệu như chứng đái dầm, chứng đái rắt thần kinh, bệnh bàng quang thần kinh, bàng quang không ổn định, viêm bàng quang mạn tính, co thắt bàng quang, tiểu không tự chủ, hoặc đi tiểu thường xuyên; bệnh về hệ hô hấp như bệnh nghẽn mạch phổi mạn tính, hen suyễn, viêm phế quản mạn tính, hay viêm mũi; và các bệnh về tiêu hóa như hội chứng ruột kích thích, viêm đại tràng co thắt hoặc viêm túi thừa.

Vì hợp chất biphenyl của sáng chế có tính chọn lọc cao với thụ thể muscarinic M2 và thụ thể muscarinic M3 vốn có mặt trong cơ trơn, mô tuyến và một số cơ quan khác, nên các hợp chất biphenyl này là chất đối kháng thụ thể M3 có ít tác dụng phụ, và do đó rất hữu ích để làm thuốc phòng và điều trị các bệnh như tiểu không tự chủ, đi tiểu thường xuyên, nghẽn mạch phổi mạn tính, hen suyễn, viêm phế quản mạn tính, viêm mũi, và nhiều bệnh khác.

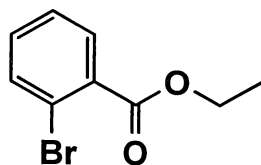
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ tổng hợp, ví dụ và ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các ví dụ theo sáng chế có thể được biến đổi theo các cách khác nhau, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ sau đây. Các ví dụ của sáng chế được mô tả để giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu sáng chế ở mức độ đầy đủ nhất.

Ngoài ra, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, hóa chất được đề cập dưới đây được cung cấp bởi các hãng Aldrich Korea, Acros, Lancaster, TCI. Máy quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) được sử dụng là Varian 400 MHz, và lò vi sóng được sử dụng là Monowave 300 của hãng Anton Paar.

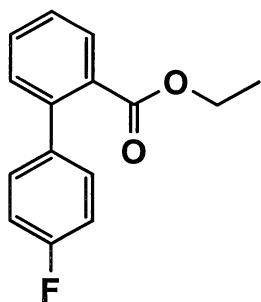
Ví dụ tổng hợp 1: Tổng hợp axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp etyl-2-bromobenzoat



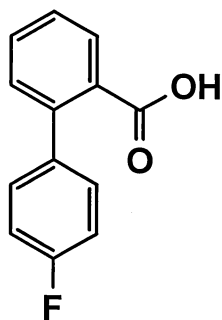
Hòa tan axit 2-bromobenzoic (5g, 24,87 mmol) trong etanol (100 ml). Axit sulfuric được thêm vào (5 ml) và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (4,9 g, 86%).

Bước 2: Tổng hợp etyl 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylat



Hòa tan ethyl-2-bromobenzoat (1g, 4,37 mmol) đã chuẩn bị ở bước 1 trong dung dịch hỗn hợp toluen (20 ml) và etanol (4 ml), sau đó thêm vào axit 4-flophenyl boronic (672 mg, 4,80 mmol), kali cacbonat (1,21 g, 8,73 mmol) và tetrakis paladi triphenylphosphin (504 mg, 0,44 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng và được lọc qua xelit. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (948 mg, 89%).

Bước 3: Tổng hợp axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic



Hòa tan ethyl 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylat (948 mg, 3,33 mmol) đã chuẩn bị ở bước 2 trong etanol (20 ml). Dung dịch natri hydroxit 2N (5,82 ml, 11,64 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng axit clohydric 1N và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn (747 mg, 89%).

Ví dụ tổng hợp 2 đến 15

Axit 2-bromobenzoic là nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 1 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất trong ví dụ tổng hợp 2 đến 15 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ tổng hợp 1.

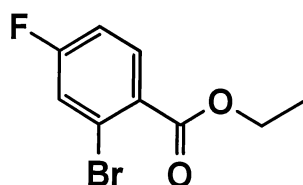
Bảng 1: Ví dụ tổng hợp 1 đến 15

Ví dụ tổng hợp	Tên hóa chất	Nguyên liệu phản ứng
1	Axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 4-flophenyl boronic
2	Axit 3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3,5-diflophenyl boronic
3	Axit 3',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3,4,5-triflophenyl boronic
4	Axit 3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3-flophenyl boronic
5	Axit 4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 4-metoxyphenyl boronic
6	Axit 4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 4-clophenyl boronic
7	Axit 3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3-clophenyl boronic
8	Axit 3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3,5-diclophenyl boronic
9	Axit 4'-triflometoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 4-triflometoxyphenyl boronic
10	Axit 4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 4-nitrophenyl boronic
11	Axit 3'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3-triflometylphenyl boronic

12	Axit 4'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 4-triflometylphenyl boronic
13	Axit 3'-flo-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3-flo-4-metylphenyl boronic
14	Axit 3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3-metylphenyl boronic
15	Axit 3'-etoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 3-etoxyphenyl boronic

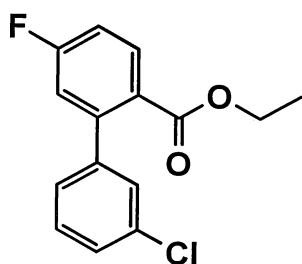
Ví dụ tổng hợp 16: Tổng hợp axit 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp etyl 2-bromo-4-flobenzoat



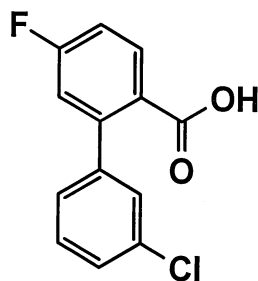
Hòa tan axit 2-bromo-4-flobenzoic (2,37 g, 10,82 mmol) trong etanol (100ml). Thionyl clorua (1,57 ml, 21,64 mmol) và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (2,29 g, 87%).

Bước 2: Tổng hợp etyl 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylat



Hòa tan ethyl 2-bromo-4-flobenzoat (1,1g, 4,47 mmol) đã chuẩn bị ở bước 1 trong toluen (20 ml). Thêm vào đó axit 3-clophenyl boronic (766 mg, 4,90 mmol), kali cacbonat (1,23 g, 8,90 mmol) và tetrakis paladi triphenylphosphin (520 mg, 0,44 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 6 giờ rồi được làm mát về nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (850 mg, 69%).

Bước 3: Tổng hợp axit 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic



Hòa tan ethyl 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylat (850 mg, 3,05 mmol) đã chuẩn bị ở bước 2 trong etanol (20 ml). Dung dịch natri hydroxit 2N (4,57 ml, 9,15 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp rồi cặn được chiết bằng axit clohydric 1N và diclometan. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn (650 mg, 85%).

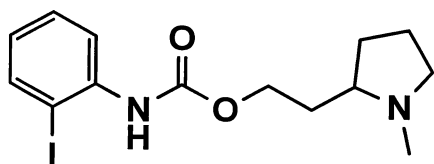
Ví dụ tổng hợp 17 đến 26

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng được dùng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ tổng hợp 17 đến 26 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ tổng hợp 16.

Bảng 2: Ví dụ tổng hợp 16 đến 26

Ví dụ tổng hợp	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
16	Axit 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-flobenzoic	Axit 3-clophenyl boronic
17	Axit 3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-flobenzoic	Axit 3-flophenyl boronic
18	Axit 4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-flobenzoic	Axit 4-flophenyl boronic
19	Axit 3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-flobenzoic	Axit 3,5-diflophenyl boronic
20	Axit 5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-flobenzoic	Axit phenyl boronic
21	Axit 5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-flobenzoic	Axit 3-metylphenyl boronic
22	Axit 4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-5-flobenzoic	Axit phenyl boronic
23	Axit 3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-5-flobenzoic	Axit 3-flophenyl boronic
24	Axit 4-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-5-metoxibenzoic	Axit phenyl boronic
25	Axit 5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-metylbenzoic	Axit phenyl boronic
26	Axit 3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic	Axit 2-bromo-4-metylbenzoic	Axit 3-flophenyl boronic

Ví dụ tổng hợp A: Tổng hợp 2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl(2-iodophenyl)carbamate



Hòa tan axit 2-iodobenzoic (1g, 4,03 mmol) trong toluen (50ml). Thêm tiếp vào đó biphenylphosphoryl azit (1,04 ml, 4,84 mmol) và triethylamin (566 μ l, 4,03 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Tiếp đó, 2-(2-hydroxyetyl)-1-methylpyrrolidin (651 μ l, 4,84 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp và sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,16 g, 77%).

Ví dụ tổng hợp B đến E

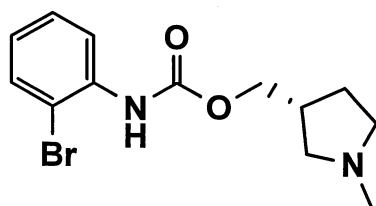
Nguyên liệu ban đầu trong bảng 3 được sử dụng thay vì axit 2-iodobenzoic để tổng hợp các hợp chất của ví dụ tổng hợp B đến E theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ tổng hợp A.

Bảng 3: Ví dụ tổng hợp A đến E

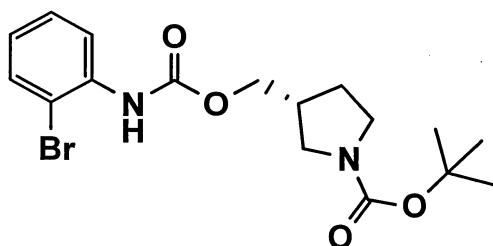
Ví dụ tổng hợp	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu
A	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl(2-iodophenyl)carbamate (1,16 g, 77%)	Axit 2-iodobenzoic (1 g, 4,03 mmol)
B	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (3,7 g, 94%)	Axit 2-Bromo-4-fluorobenzoic (2,5 g, 11,42 mmol)
C	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)carbamate (1,72 g, 94%)	Axit 2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzoic (2 g, 7,43 mmol)
D	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (2,5 g, 81%)	Axit 2-bromo-4-methoxybenzoic (2 g, 7,43 mmol)

E	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)ethyl (2-bromo-4-clophenyl)carbamát (38 g, 99%)	Axit 2-bromo-4-clobenzoic axit (2,5 g, 10,62 mmol)
---	--	--

Ví dụ tổng hợp F: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl(2-bromophenyl)carbamát

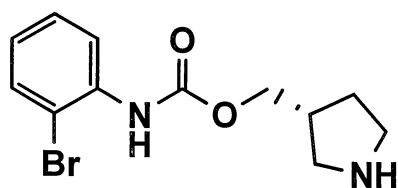


Bước 1: Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(((2-bromophenyl)carbamoyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat



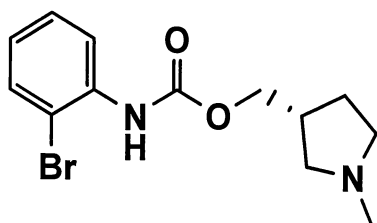
Hòa tan axit 2-bromobenzoic (4,5 g, 22,4 mmol) trong toluen (100 ml) và tiếp đó biphenylphosphoryl azit (5,8 ml, 26,9 mmol) và triethylamin (3,15 ml, 22,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, rồi (R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5,41 g, 26,9 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (8,1 g, 91%).

Bước 2: Tổng hợp (R)-pyrrolidin-3-ylmetyl (2-bromophenyl)carbamát



Hòa tan (R)-tert-butyl 3-((((2-bromophenyl) carbamoyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (8,1 g, 20,29 mmol) đã chuẩn bị ở bước 1 trong diclometan (100 ml). Axit trifloaxetic (50 ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô được chiết bằng dung dịch natri hydroxit 2N và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (3,94 g, 65%).

Bước 3: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate



Hòa tan (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (2-bromophenyl)carbamate (3,94 g, 13,13 mmol) đã chuẩn bị ở bước 2 trong nước (100 ml), tiếp đó axit axetic (5 ml), dung dịch formaldehyt (15 ml) và bột kẽm (1,5g) lần lượt được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc, được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 2N rồi được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (3,06 g, 75%).

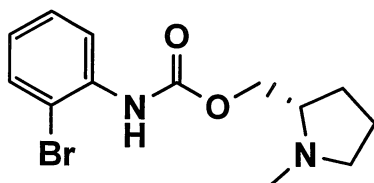
Ví dụ tổng hợp G đến L

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 4 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ tổng hợp G đến L theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ tổng hợp F.

Bảng 4: Ví dụ tổng hợp F đến L

Mẫu tổng hợp	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
F	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (3,06 g, 75%)	Axit 2-bromobenzoic (4,5 g, 22,4 mmol)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate (5,41 g, 26,9 mmol)
G	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate	Axit 2-bromobenzoic	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate
H	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (2,29 g, 30%)	Axit 2-bromo-4-fluorobenzoic (5 g, 22,83 mmol)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate (5,51 g, 27,4 mmol)
I	Tổng hợp (S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate	Axit 2-bromo-4-fluorobenzoic	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate
J	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-chlorophenyl)carbamate (2,5 g, 34%)	Axit 2-bromo-4-chlorobenzoic (5 g, 21,23 mmol)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate (5,1 g, 25,48 mmol)
K	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (2,3 g, 52%)	Axit 2-bromo-4-methoxybenzoic (3 g, 12,98 mmol)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate (3,9 g, 19,47 mmol)
L	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4,5-difluorophenyl)carbamate (884 mg, 40%)	Axit 2-bromo-4,5-difluorobenzoic (1,5 g, 6,33 mmol)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate (2,55 g, 12,65 mmol)

Ví dụ tổng hợp M: Tổng hợp (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamate



Hòa tan axit 2-bromobenzoic (2 g, 9,95 mmol) trong toluen (75 ml), tiếp đó thêm vào biphenylphosphoryl azit (2,57 ml, 11,94 mmol) và triethylamin (1,4 ml, 9,95 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, rồi (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (1,42 ml, 11,94 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,4 g, 45%).

Ví dụ tổng hợp N đến P

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 5 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ tổng hợp N đến P theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ tổng hợp M.

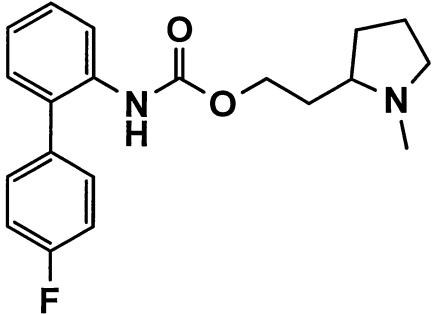
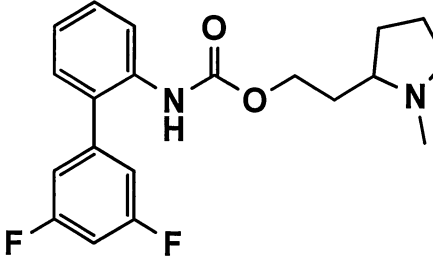
Bảng 5: Ví dụ tổng hợp M đến P

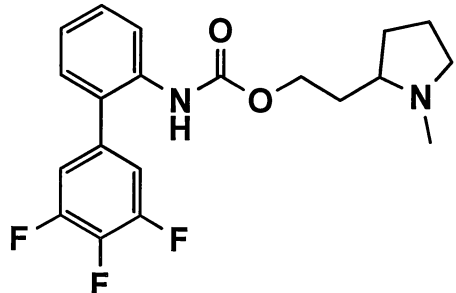
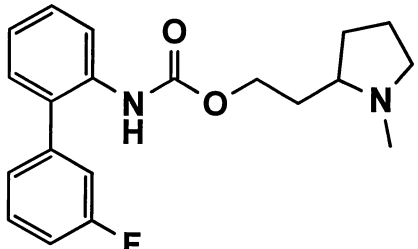
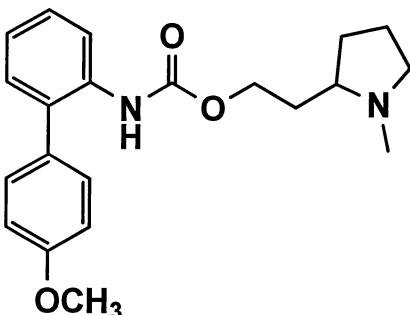
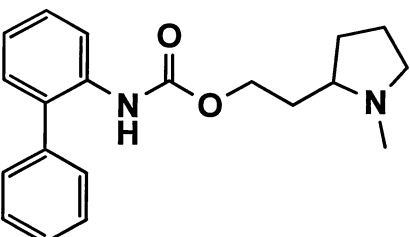
Ví dụ tổng hợp	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
M	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamate (1,4 g, 45%)	Axit 2-bromobenzoic (2 g, 9,95 mmol)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (1,42 ml, 11,94 mmol)

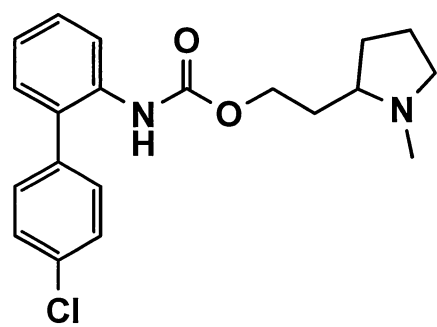
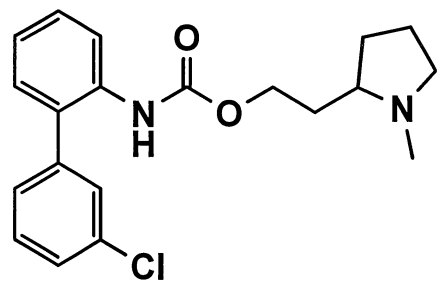
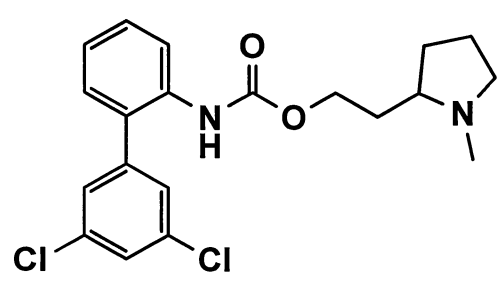
N	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-florophenyl)carbamate (2,86 g, 47%)	Axit 2-bromo-4-florobenzoic (4g, 18,26 mmol)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (2,6 ml, 21,91 mmol)
O	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (600 mg, 67%)	Axit 2-bromo-4-methoxybenzoic (600 mg, 2,60 mmol)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (463 μ l, 3,90 mmol)
P	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4,5-diflorophenyl)carbamate (737 mg, 50%)	Axit 2-Bromo-4,5-diflorobenzoic (1 g, 4,22 mmol)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (730 mg, 6,33 mmol)

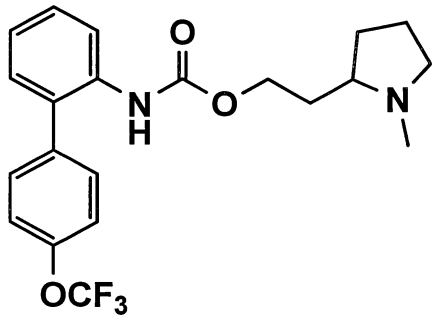
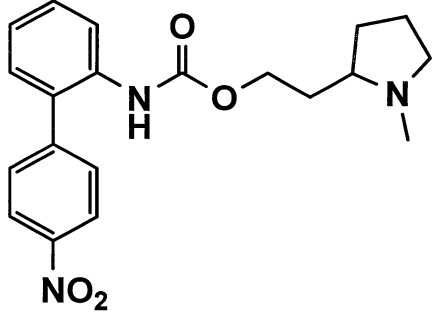
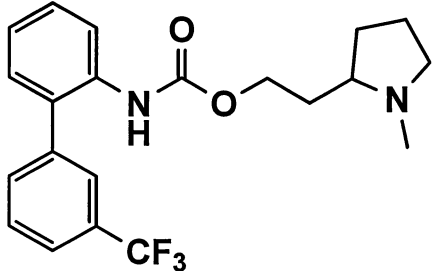
Ví dụ

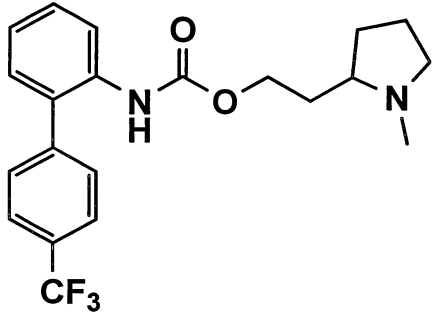
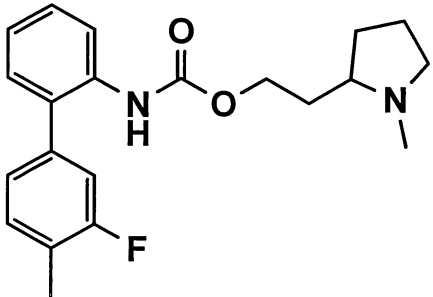
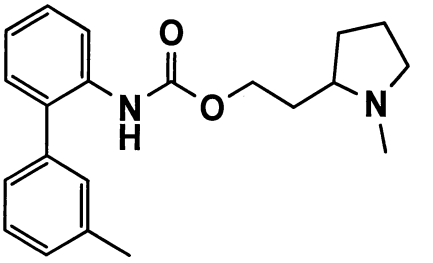
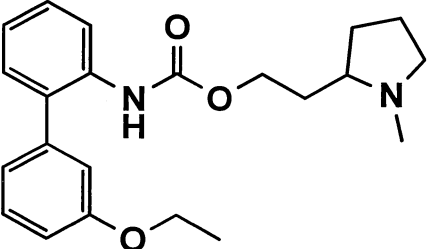
Bảng 6: Hợp chất trong các Ví dụ

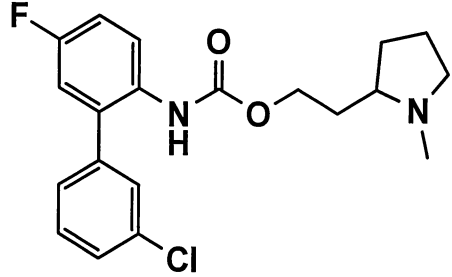
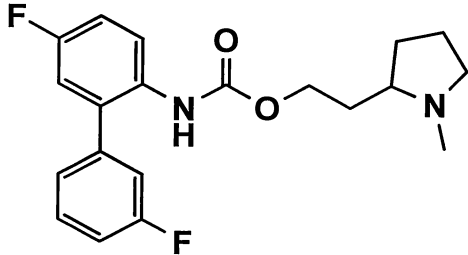
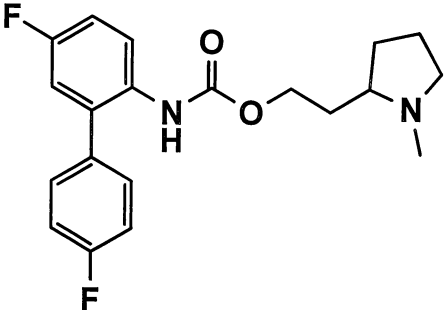
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
1	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-7,99 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,20-7,06 (m, 4H), 6,52-6,41 (bs, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,20-1,87 (m, 4H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 2H)
2	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11-7,96 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 7,21-7,07 (m, 2H), 6,98-6,79 (m, 3H), 6,55-6,39 (bs, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 1H) 2,30 (s, 3H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,85-

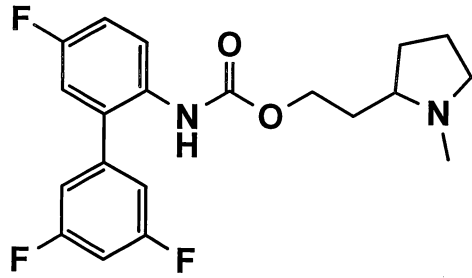
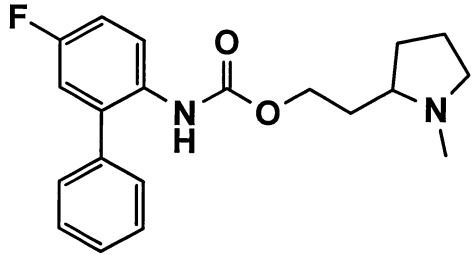
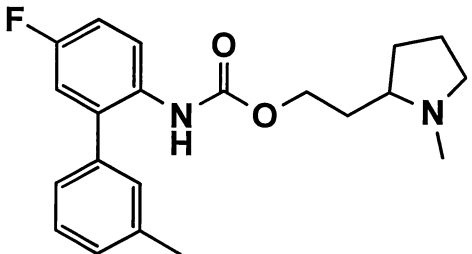
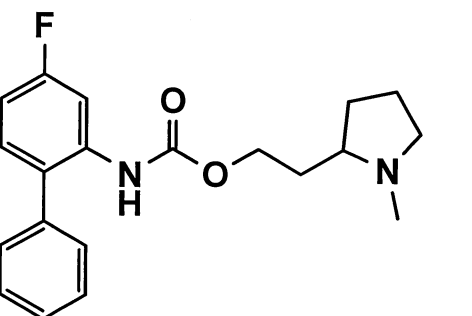
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,41 (m, 4H)
3	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,00-7,88 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 1H), 7,29-7,08 (m, 2H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,69-6,52 (bs, 1H), 4,25-4,06 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,47-2,17 (m, 5H) 2,14-1,91 (m, 2H), 1,90-1,45 (m, 4H)
4	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-flo[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,13-7,96 (m, 1H), 7,50-7,28 (m, 2H), 7,22-7,00 (m, 5H), 6,60-6,45 (bs, 1H), 4,25-4,07 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22-1,41 (m, 8H)
5	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl) carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,13-7,99 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,63-6,56 (bs, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,28 (s, 3H) 2,17-1,88 (m, 4H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,62-1,41 (m, 2H)
6	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (m, 3H),

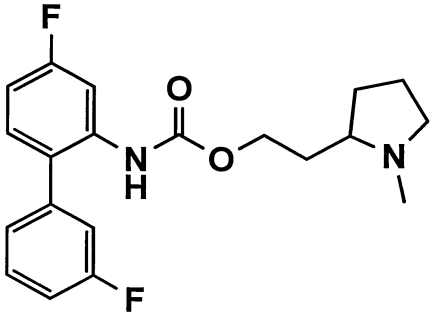
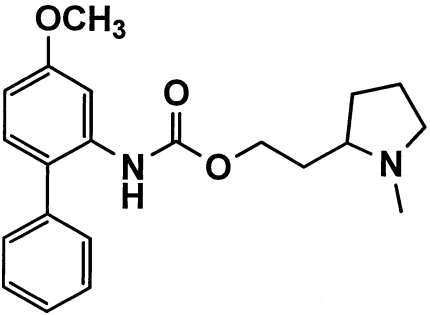
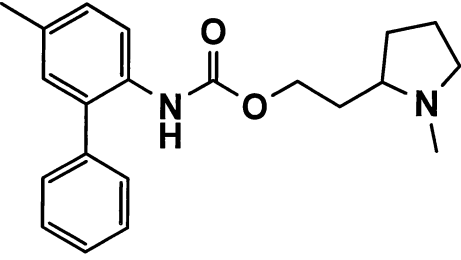
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2,12-2,06 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H)
7	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,11-7,94 (m, 1H), 7,55-6,97 (m, 7H), 6,55-6,35 (bs, 1H), 4,25-3,98 (m, 2H), 3,14-2,94 (m, 1H) 2,29 (s, 3H), 2,20-1,84 (m, 4H), 1,81-1,37 (m, 4H)
8	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,06 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H)
9	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,22-4,13 (m, 2H), 3,10-3,01 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 2H)
10	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-triflometoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,31-7,291 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,44

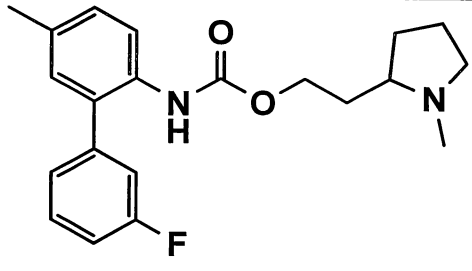
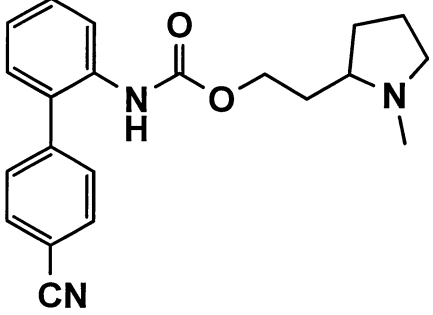
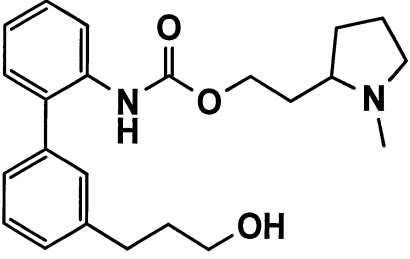
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		(s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 2H)
11	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,27-8,24 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,22-7,00 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 2H)
12	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,10-7,92 (m, 1H), 7,73-7,46 (m, 3H), 7,44-7,31 (m, 1H), 7,31-7,05 (m, 2H), 6,55-6,34 (bs, 1H), 4,26-4,02 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25-1,88 (m, 4H) 1,86-1,40 (m, 4H)
13	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,48 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,06-3,01 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18-2,04 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,57-1,43 (m,

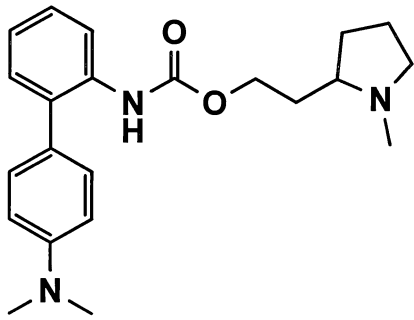
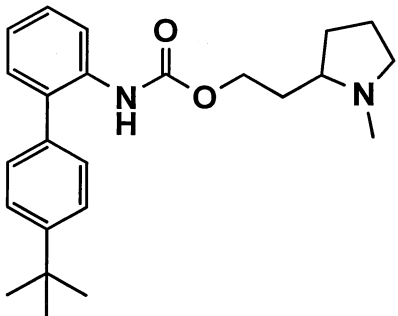
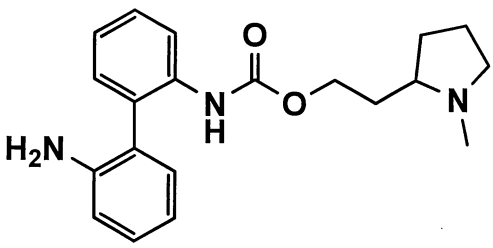
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2H)
14	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl ((3'-flo-4'-metyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11-7,99 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,64-6,54 (bs, 1H), 4,26-4,08 (m, 2H), 3,30-3,09 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,14 (m, 2H) 2,13-1,92 (m, 2H), 1,92-1,46 (m, 4H)
15	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,21-3,01 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,83-1,63 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 2H)
16	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-etoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,00-6,86 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,17-4,01 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,81-1,71 (m,

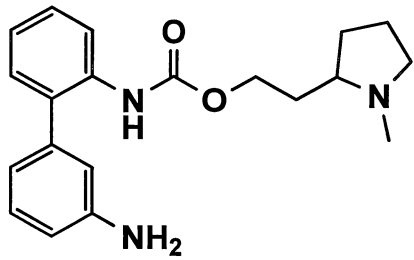
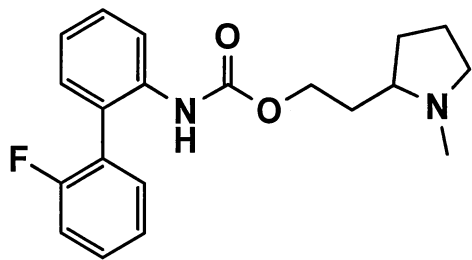
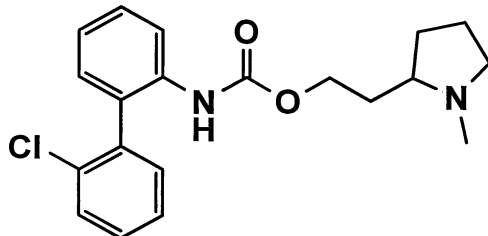
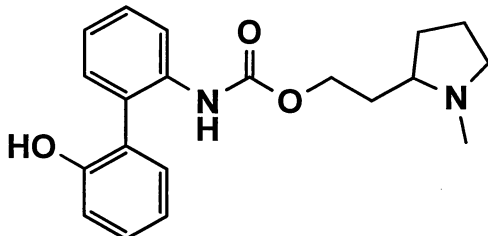
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2H), 1,63-1,41 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 3H)
17	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,94 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H)
18	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H)
19	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H)
20	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,82-7,66 (bs, 1H), 7,12-6,75 (m, 5H), 4,27-

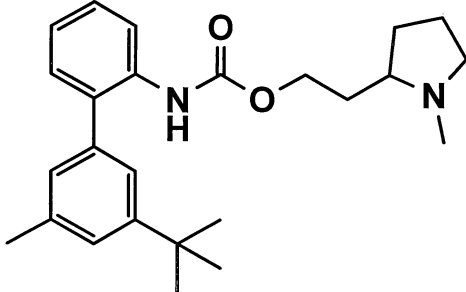
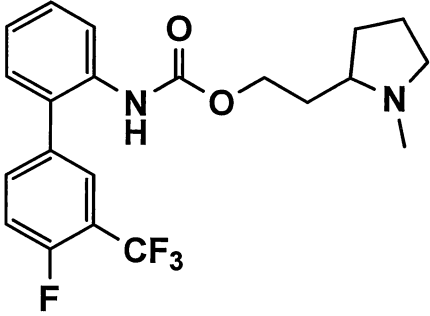
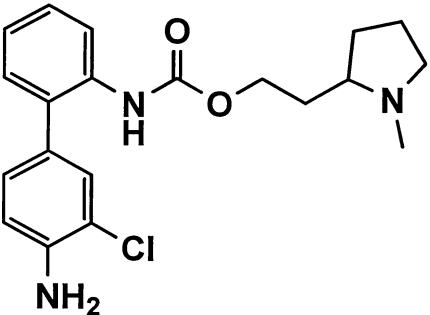
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		3,99 (m, 2H), 3,51-3,30 (bs, 1H) 2,75-2,34 (m, 5H), 2,20-1,55 (m, 6H)
21	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-flo- [1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,98 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,98- 6,92 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,17- 4,07 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,02 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H)
22	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-flo-3'- metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,05- 7,00 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H)
23	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4-flo- [1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,15- 7,11 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,56-

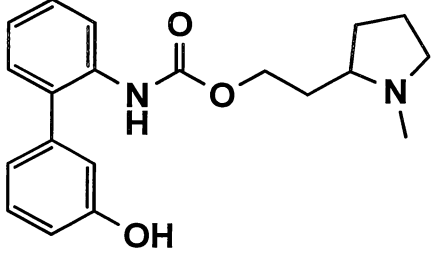
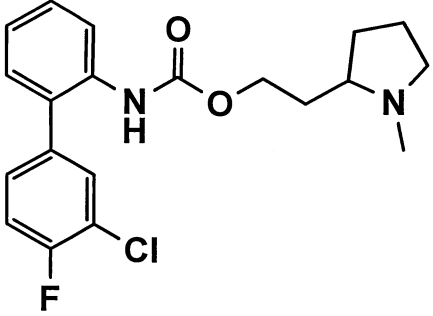
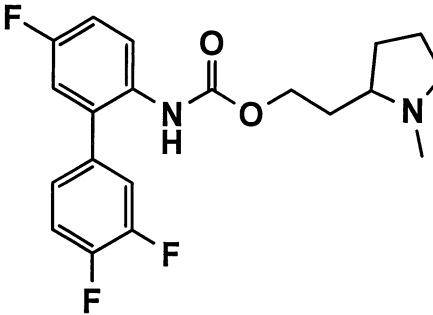
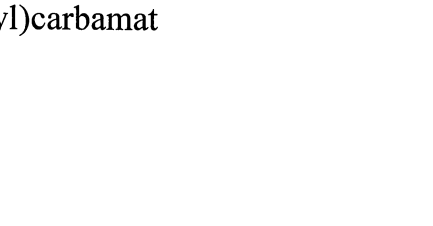
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,48 (m, 2H)
24	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H)
25	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,80 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14-2,00 (m, 2H), 2,13-1,87 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H)
26	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,91 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H)
27	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,92 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,17-

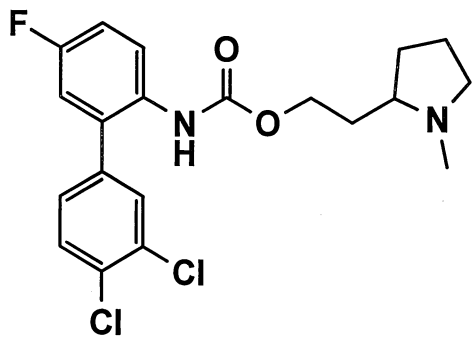
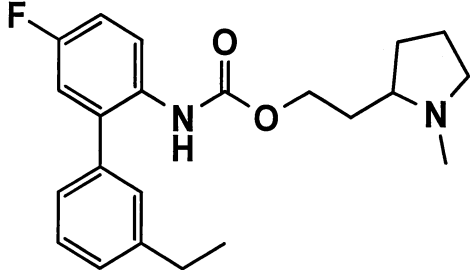
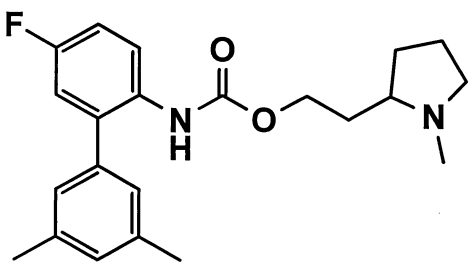
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		4,07 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H)
28	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,06-7,93 (m, 1H), 7,75 (d, 8,4Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,42-6,38 (bs, 1H), 4,22-4,07 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19-1,85 (m, 3H) 1,85-1,39 (m, 5H)
29	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-(3-hydroxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,23-7,11 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 2H)
30	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-(dimetylamino)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,11 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,81 (t, 2H, J=2,8 Hz), 6,74 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 3,00 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,79-

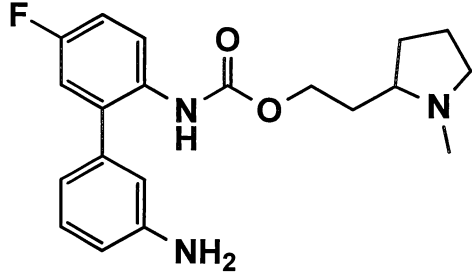
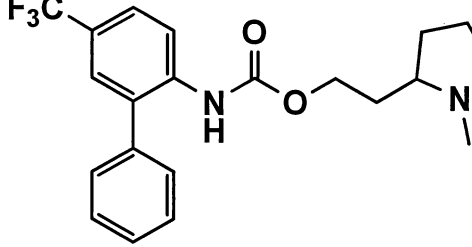
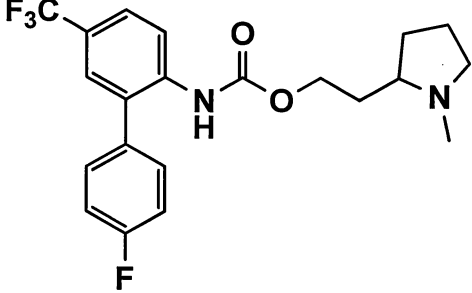
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,66 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H)
31	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)
32	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,11 (s, 1H), 7,37 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,86-6,78 (m, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,08-3,04 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H)
33	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,83 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,84-

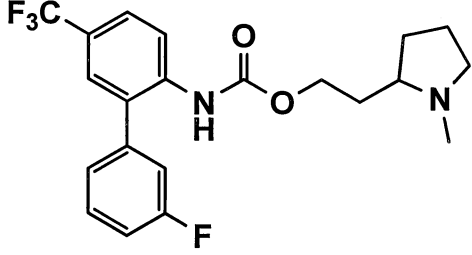
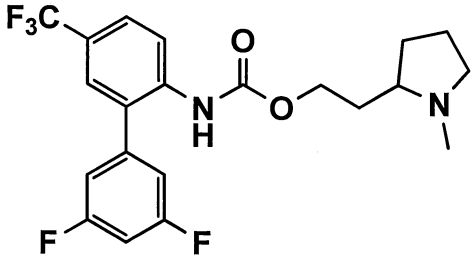
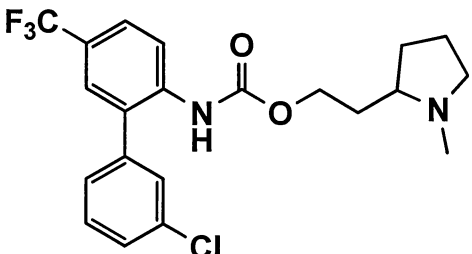
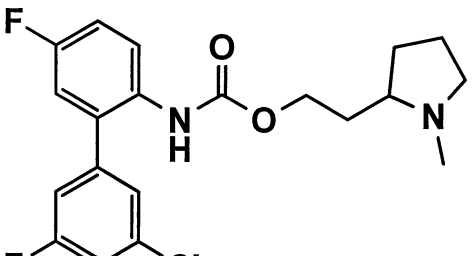
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,81 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H)
34	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,96 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,31-7,14 (m, 3H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,26-3,22 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H)
35	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 3H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,22-3,20 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H)
36	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,84 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,31-7,12 (m, 4H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,21-3,14 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H)
37	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-tert-	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H),

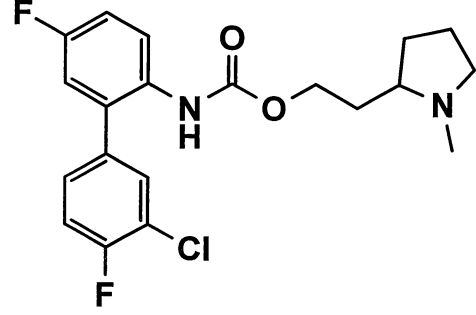
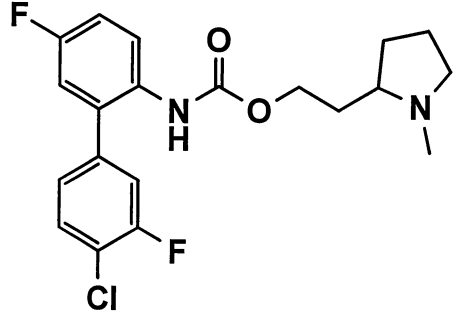
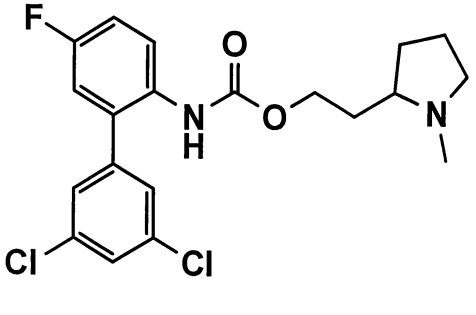
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	butyl-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	7,35-7,27 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,32 (m, 9H)
38	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-flo-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H)
39	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-amino-3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,59 (s, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H)
40	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	^1H NMR (CD_3OD): δ 7,84 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,30 (s, 3H),

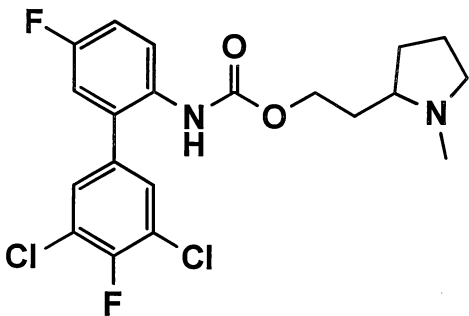
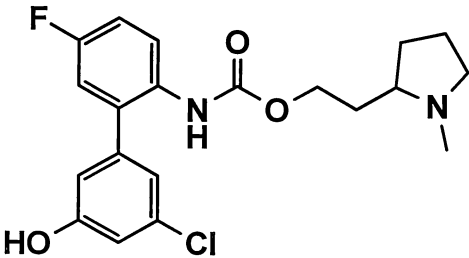
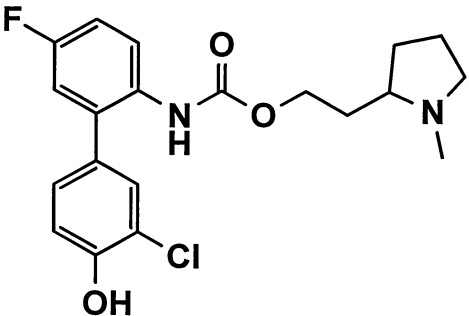
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		3,21-3,18 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H)
41	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,06-7,93 (bs, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 3H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,51-6,44 (bs, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,16-3,07 (bs, 1H) 2,33 (s, 3H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 2H)
42	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,98 (s, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,33 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 2H)
43	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,94 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,19 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=2,0 Hz), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=2,8 Hz), 6,38 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 2,36

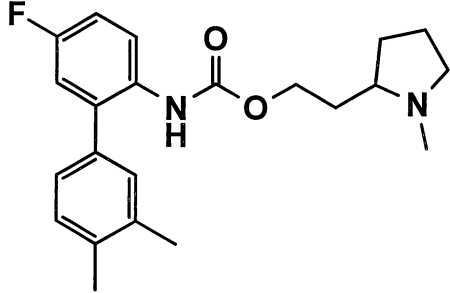
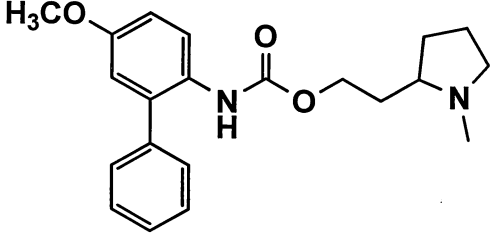
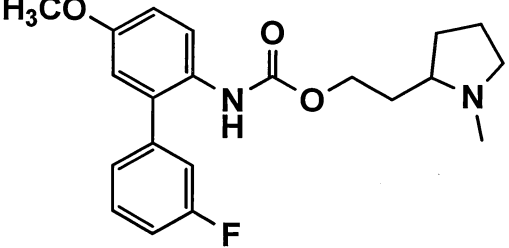
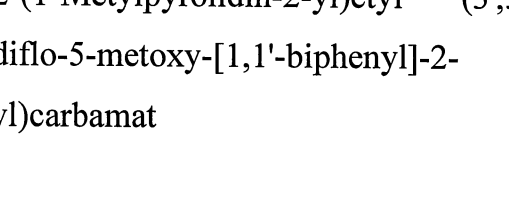
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		(s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H)
44	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-etyl-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,68 (q, 2H, J=7,6 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,59-1,41 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J=7,6 Hz)
45	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-flo-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 2H)
46	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-amino-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H),

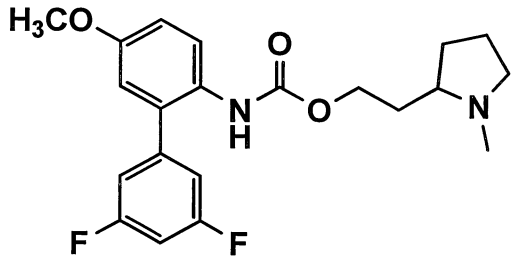
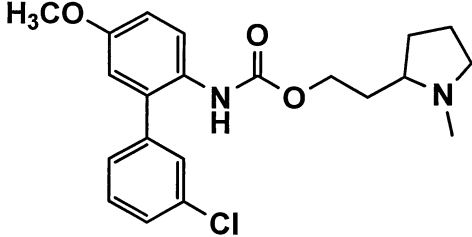
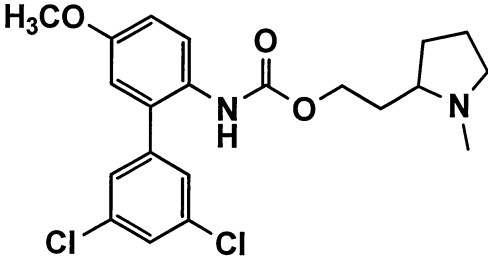
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,96-1,89 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 2H)
47	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,29 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 2H)
48	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,27 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H)
49	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,29 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,61 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H),

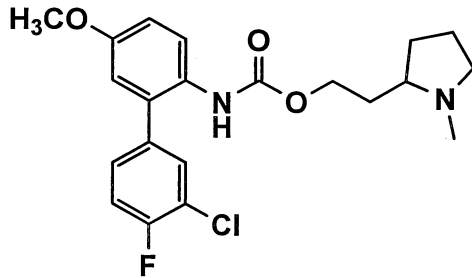
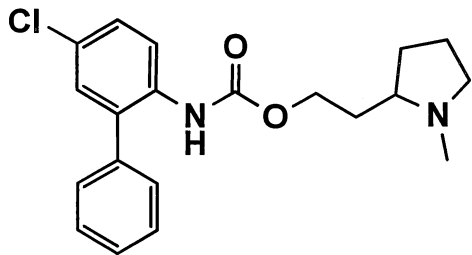
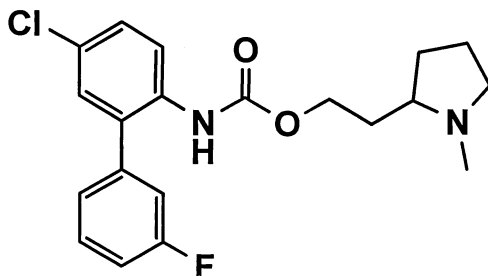
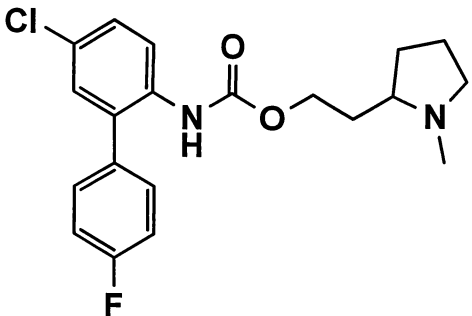
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2,07-1,92 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H)
50	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diflo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,26 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,43 (s, 1H), 6,93-6,89 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H)
51	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,27 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,61 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H)
52	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,44 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,86-1,59 (m,

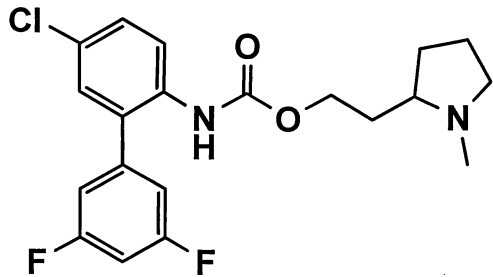
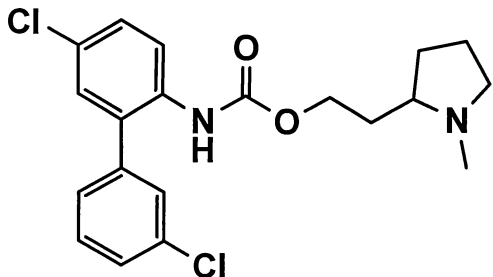
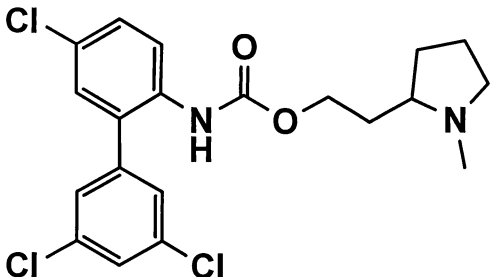
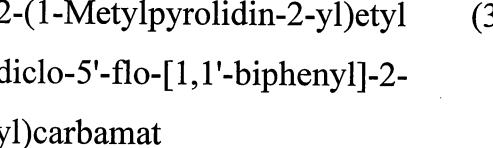
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2H), 1,26-1,22 (m, 2H)
53	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J=7,2 Hz, J=2,0 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=2,8 Hz), 6,37 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H)
54	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (4'-clo-3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,11-6,95 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=3,2 Hz) 6,62 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 2H)
55	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,38 (s, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H)
56	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,19-7,18 (m,

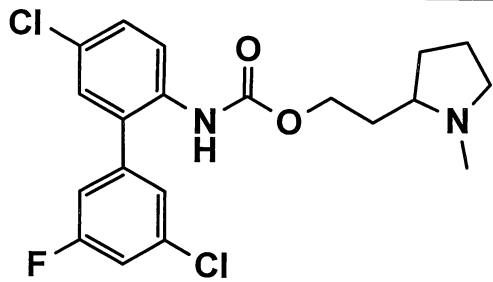
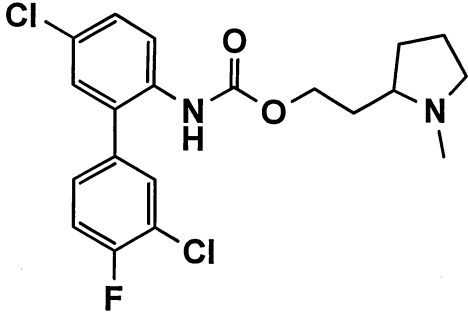
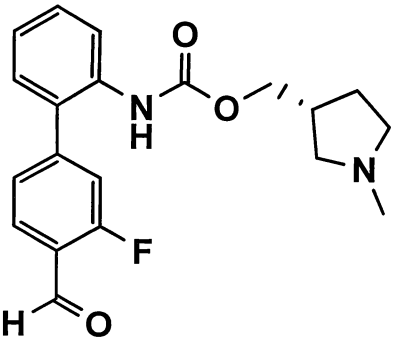
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	yl)carbamat 	1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,91-6,62 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,88-1,63 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H)
57	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73-6,66 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H)
58	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-flo-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,57 (s, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H)
59	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-flo-3',4'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H, J=9,2 Hz, J=2,8 Hz), 6,57 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,02-2,17

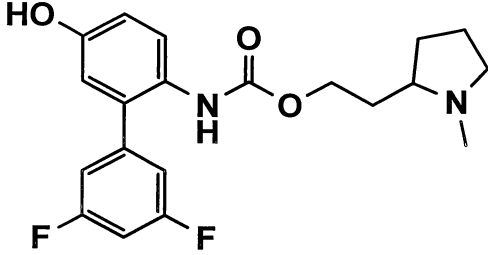
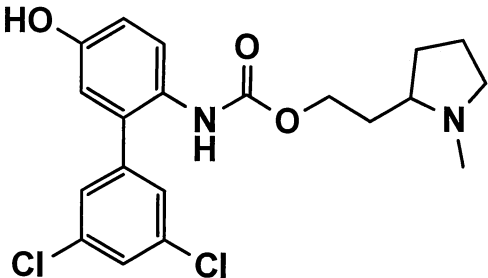
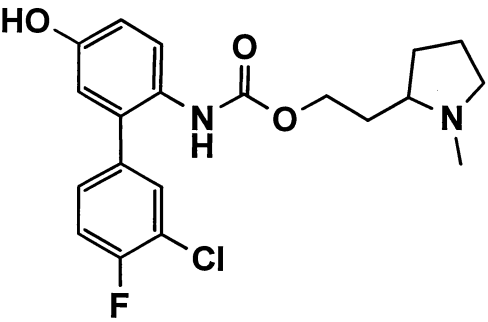
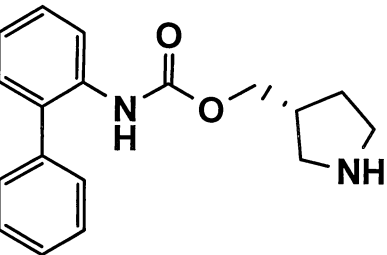
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		(m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H)
60	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,38 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 2H)
61	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=3,2 Hz), 6,75 (d, 1H, J=3,2 Hz), 6,37 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H)
62	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diflo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,72 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,92-6,79 (m, 3H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,75 (s,

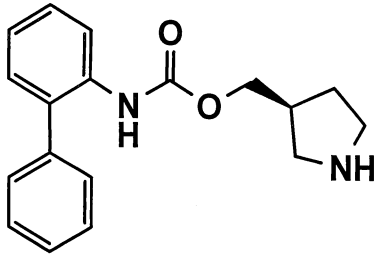
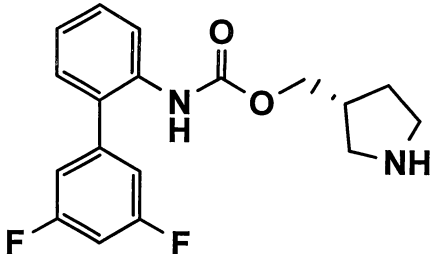
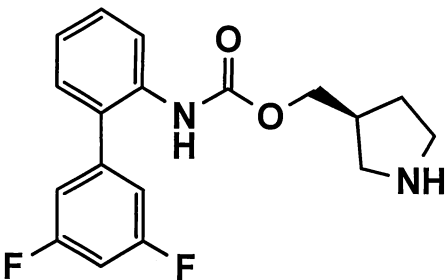
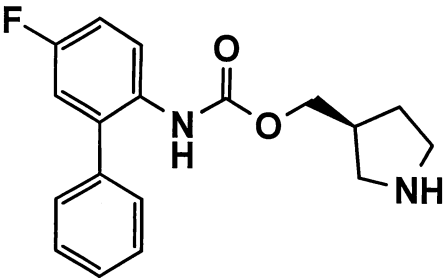
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		3H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H)
63	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J=9,2 Hz, J=2,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,28 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,21-1,93 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H)
64	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,70 (s, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,73-6,72 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H)
65	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-4'-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,70 (s, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,72-6,71 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 2H),

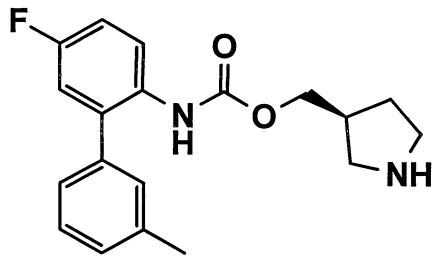
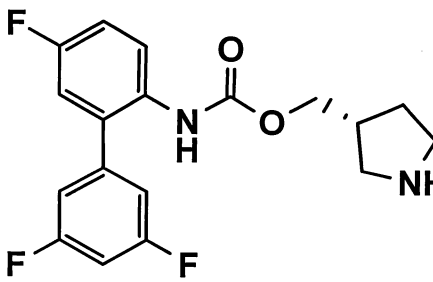
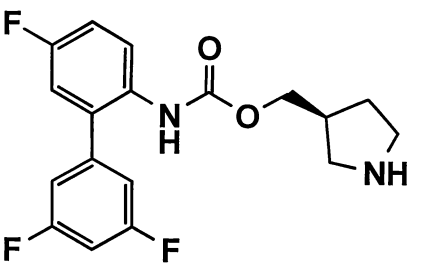
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2,02-1,97 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H)
66	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-clo- [1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H)
67	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-clo- 3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,44 (q, 1H, J=8,0 Hz), 7,31 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 2H)
68	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-clo- 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H)

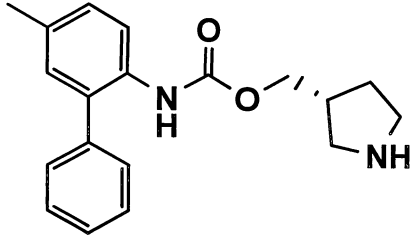
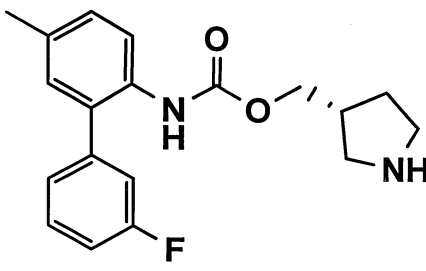
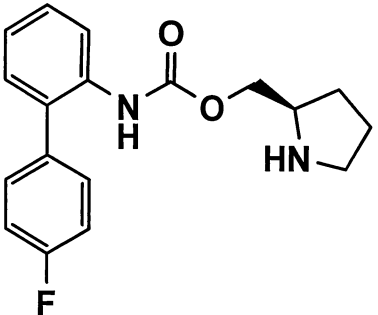
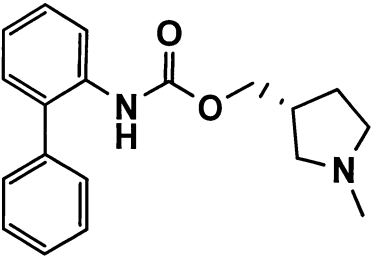
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
69	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (5-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,82-1,61 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H)
70	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,47 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H)
71	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5,5'-triclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz), 7,23-7,22 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,39 (s, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 2H)
72	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5-diclo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz), 7,21-7,13 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz), 6,46 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,11-

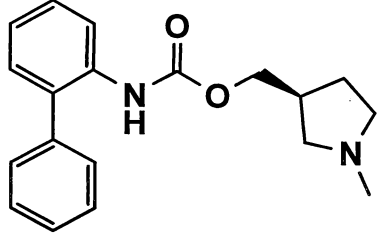
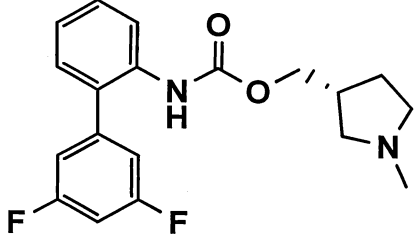
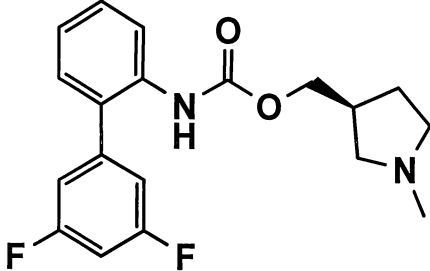
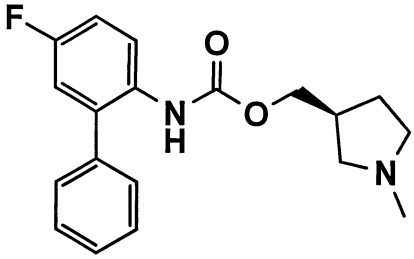
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		3,07 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 2H)
73	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,98 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,41 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,10 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H)
74	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-flo-4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,00-7,93 (m, 2H), 7,41-7,37 (t, 1H, J=15,2 Hz), 7,29-7,27 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,60-2,56 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,49-2,45 (m, 3H), 2,29-2,24 (m, 4H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 1H)
75	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diflo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,19-7,17 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,85-6,76 (m, 2H), 6,72-6,71 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H)

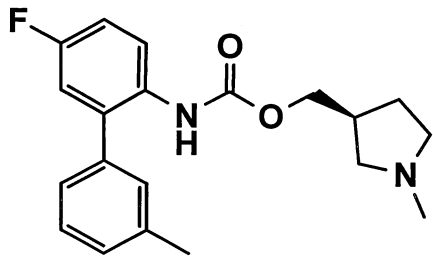
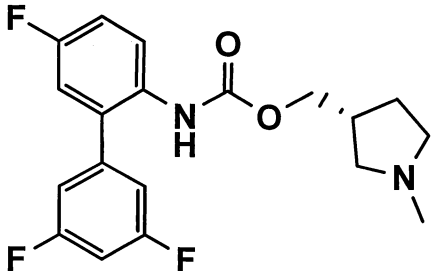
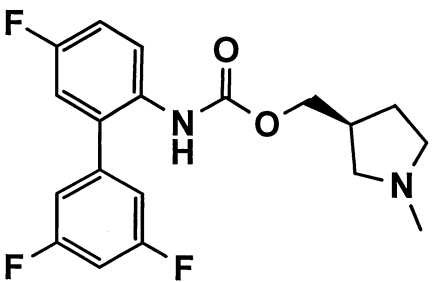
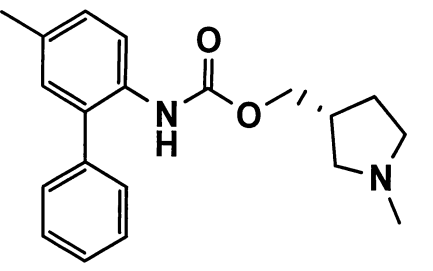
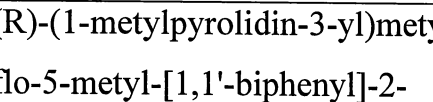
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		
76	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,33-7,32 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,72-6,71 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H)
77	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-4'-flo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7,44-7,42 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H)
78	(R)-pyrolidin-3-ylmetyl biphenyl]-2-ylcarbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,17-7,98 (bs, 1H), 7,60-7,29 (m, 6H), 7,26-7,06 (m, 2H), 6,78-6,61 (bs, 1H), 4,17-3,94 (m, 2H), 3,09-2,81 (m, 3H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,56-2,33 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,54-1,35 (m, 1H)

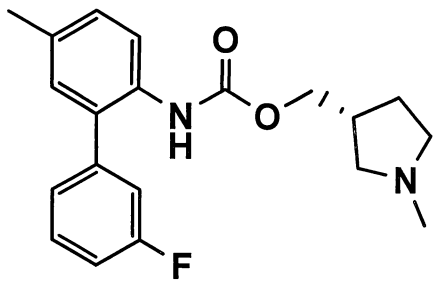
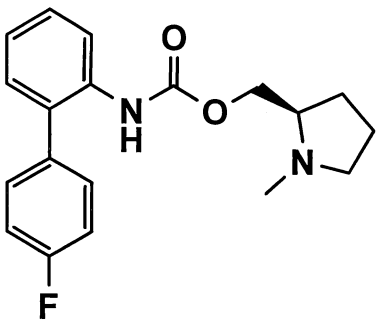
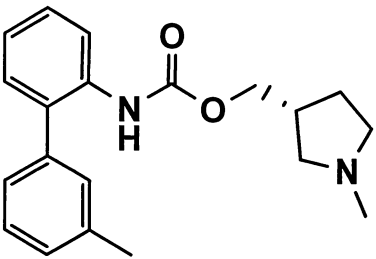
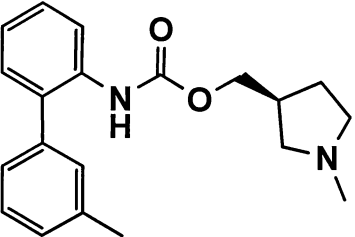
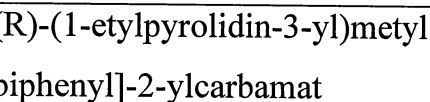
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
79	(S)-pyrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07-7,89 (bs, 1H), 7,58-7,32 (m, 6H), 7,32-7,13 (m, 2H), 7,01-6,85 (bs, 1H), 4,28-3,98 (m, 3H), 3,47-3,17 (m, 3H), 3,13-2,95 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 1H)
80	(R)-pyrolidin-3-ylmethyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-7,93 (bs, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,98-6,79 (m, 3H), 6,67-6,51 (bs, 1H), 4,15-3,90 (m, 2H), 3,11-2,76 (m, 3H), 2,71-2,53 (m, 8H), 2,48-2,29 (m, 1H), 2,02-2,72 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 1H)
81	(S)-pyrolidin-3-ylmethyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-7,89 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 1H), 7,22-7,04 (m, 2H), 6,98-6,75 (m, 3H), 6,68-6,50 (bs, 1H), 4,19-3,85 (m, 2H), 3,12-2,75 (m, 3H) 2,72-2,52 (bs, 1H), 2,52-2,27 (m, 1H), 2,07-1,72 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 1H)
82	(S)-pyrolidin-3-ylmethyl (5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 2H)

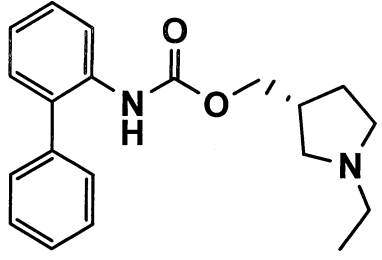
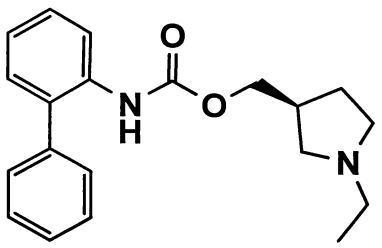
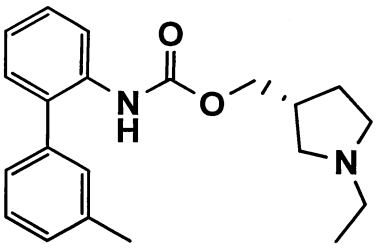
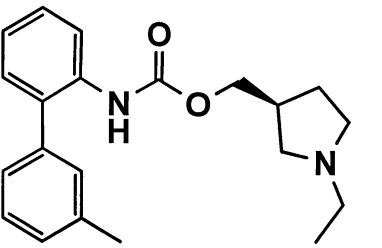
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
83	(S)-pyrolidin-3-ylmetyl (5-fluor-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H)
84	(R)-pyrolidin-3-ylmetyl (3',5,5'-trifluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,98-7,79 (bs, 1H), 7,14-7,00 (m, 1H), 7,00-6,78 (m, 4H), 6,61-6,45 (bs, 1H), 4,18-3,90 (m, 2H), 3,13-2,80 (m, 3H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,51-2,21 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 1H)
85	(S)-pyrolidin-3-ylmetyl (3',5,5'-trifluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,96-7,77 (bs, 1H), 7,13-6,99 (m, 1H), 6,99-6,76 (m, 4H), 6,68-6,50 (bs, 1H), 4,15-3,92 (m, 2H), 3,16-2,90 (bs, 3H), 2,90-2,30 (m, 3H), 1,99-1,81 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 1H)
86	(R)-pyrolidin-3-ylmetyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,77 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,03 (s,

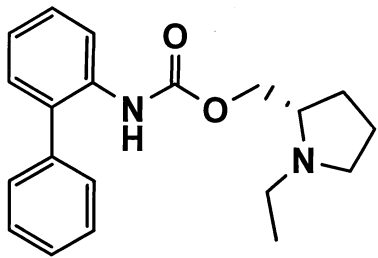
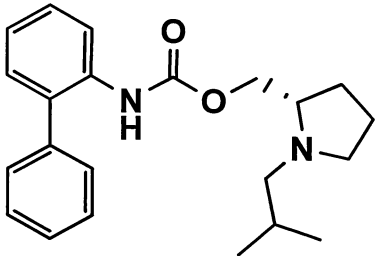
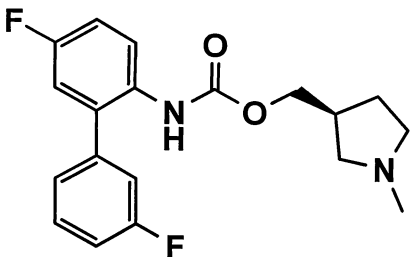
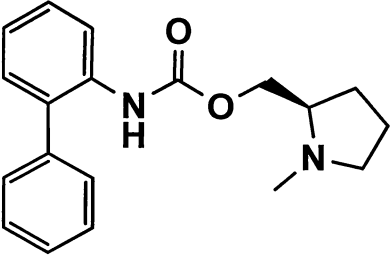
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1H), 1,79-1,70 (m, 2H)
87	(R)-pyrrolidin-3-ylmetyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H)
88	(S)-pyrrolidin-2-ylmetyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,94 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,20-7,02 (m, 4H), 6,75-6,57 (bs, 1H), 4,23-4,04 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,57-2,25 (bs, 1H), 1,95-1,59 (m, 3H), 1,50-1,32 (m, 1H)
89	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,94 (bs, 1H), 7,55-7,27 (m, 6H), 7,26-7,03 (m, 2H), 6,77-6,59 (bs, 1H), 4,18-3,94 (m, 2H), 3,00-2,57 (m, 4H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H) 1,67-1,55 (m, 1H)
90	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,09-7,94 (bs, 1H), 7,56-7,31 (m, 6H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,86-6,72 (bs, 1H),

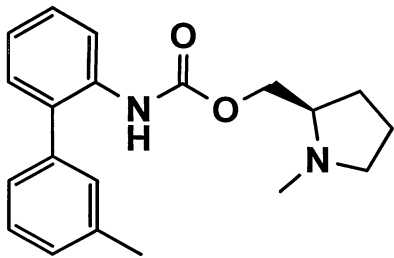
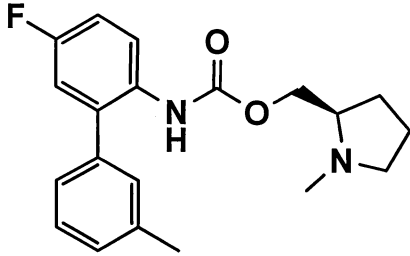
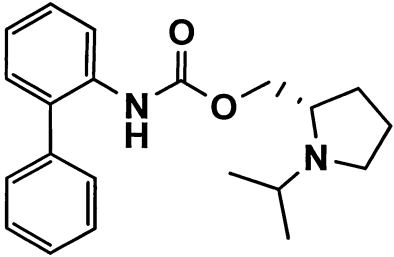
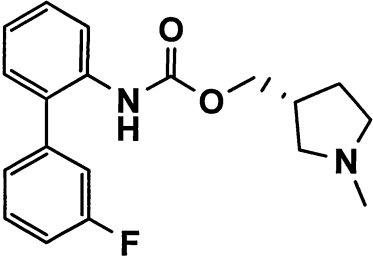
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		4,19-4,02 (m, 1H), 3,41-3,05 (m, 3H), 2,97-2,77 (m, 2H) 2,74 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H)
91	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,08-7,95 (bs, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,98-6,79 (m, 3H), 6,59-6,48 (bs, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 2,69-2,43 (m, 3H), 2,40-2,14 (m, 5H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H)
92	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,08-7,95 (bs, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,98-6,79 (m, 3H), 6,59-6,48 (bs, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 2,69-2,43 (m, 3H), 2,40-2,14 (m, 5H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H)
93	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,98 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,53-2,44 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H)
94	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,04-

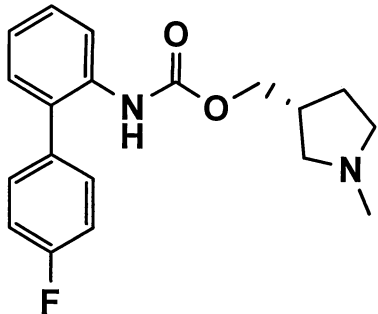
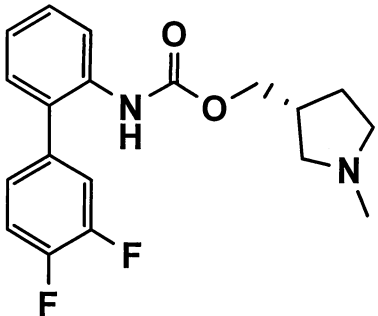
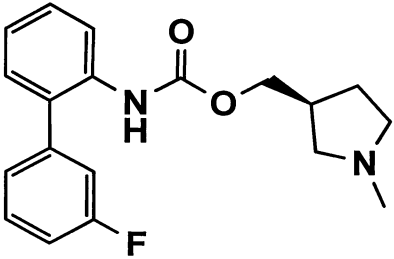
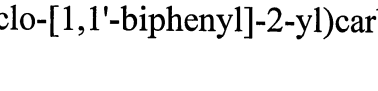
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		7,00 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 7H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H)
95	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97-7,81 (bs, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,99-6,78 (m, 4H), 6,57-6,41 (bs, 1H), 4,13-3,94 (m, 2H), 2,70-2,42 (m, 4H), 2,05-2,88 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 4H)
96	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97-7,78 (bs, 1H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,99-6,78 (m, 4H), 6,63-6,45 (bs, 1H), 4,14-3,93 (m, 2H), 2,71-2,42 (m, 4H), 2,40-2,23 (bs, 4H), 2,05-1,88 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H)
97	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-methyl-1-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H)
98	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-5-methyl-1-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,17-7,10 (m,

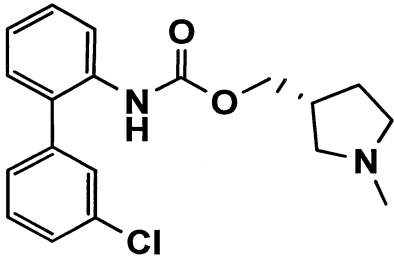
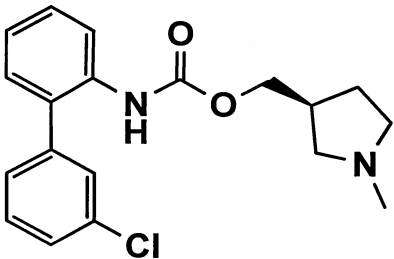
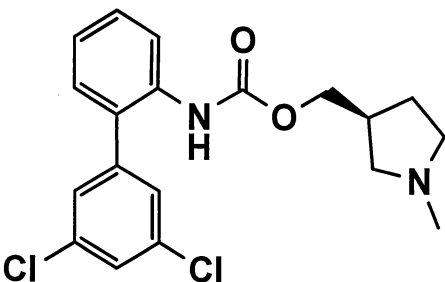
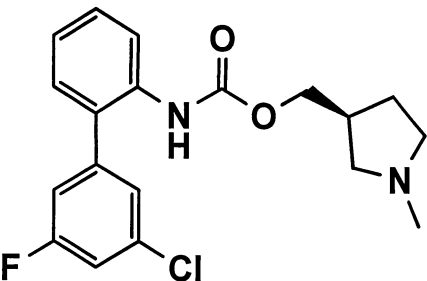
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	yl)carbamat 	2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,61-2,40 (m, 3H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H)
99	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,96 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,20-7,02 (m, 4H), 6,62-6,45 (bs, 1H), 4,24-3,97 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,50-2,27 (m, 4H), 2,27-2,13 (m, 1H) 1,96-1,80 (m, 1H), 1,80-1,51 (m, 3H)
100	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,96 (bs, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,30-7,03 (m, 5H), 6,71-6,59 (bs, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,59-2,43 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,14-2,22 (m, 4H) 2,06-1,87 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H)
101	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,15-7,99 (bs, 1H), 7,46-7,29 (m, 2H), 7,28-7,02 (m, 5H), 6,74-6,58 (bs, 1H), 4,15-3,93 (m, 2H), 2,70-2,43 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15-2,17 (m, 1H) 2,03-1,86 (m, 1H), 1,57-1,40 (m, 1H)
102	(R)-(1-etylpyrrolidin-3-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,96 (bs, 1H), 7,54-7,26 (m, 6H), 7,25-

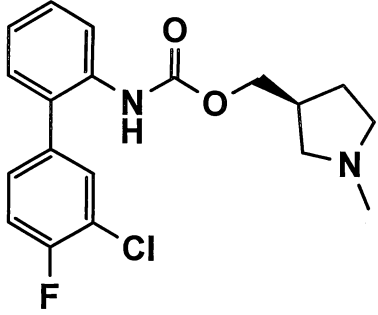
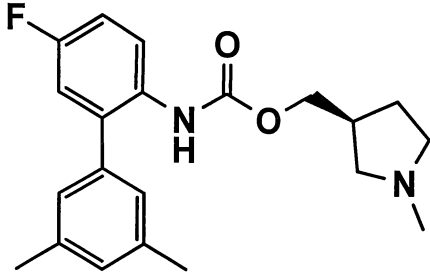
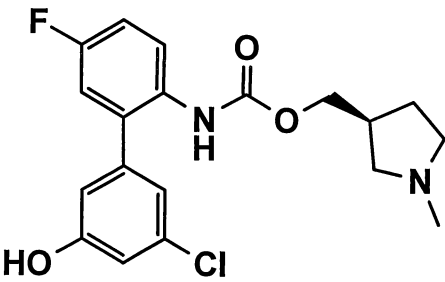
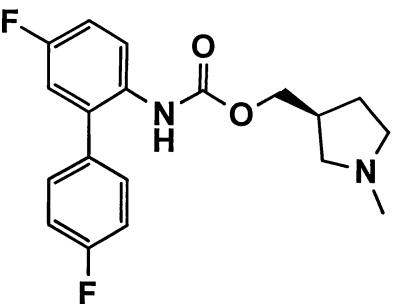
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		7,02 (m, 2H), 6,72-6,55 (bs, 1H), 4,15-3,92 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 1H), 2,69-2,35 (m, 5H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,00 (t, 3H, J=7,2)
103	(S)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,15-7,97 (bs, 1H), 7,55-7,27 (m, 6H), 7,24-7,05 (m, 2H), 6,72-6,59 (bs, 1H), 4,14-3,94 (m, 2H), 2,92-2,71 (bs, 1H), 2,71-2,39 (m, 5H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,11 (t, 3H, J=7,2 Hz)
104	(R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-8,00 (bs, 1H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,25-7,03 (m, 5H), 6,69-6,59 (bs, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,68-2,32 (m, 9H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,18-1,04 (t, 3H, J=7,6 Hz)
105	(S)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,99 (m, 1H), 7,43-7,27 (m, 2H), 7,27-7,02 (m, 5H), 6,72-6,58 (bs, 1H), 4,13-3,94 (m, 2H), 2,89-2,66 (m, 1H), 2,66-2,15 (m, 9H), 2,06-1,87 (m, 1H), 1,57-1,40 (m, 1H), 1,09 (t, 3H, J=7,6 Hz)
106	(S)-(1-ethylpyrrolidin-2-yl)metyl [1,1'-	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,15-8,01

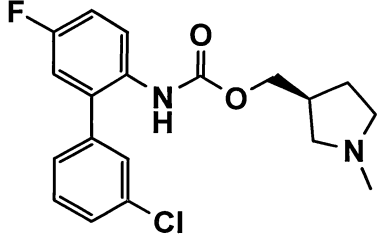
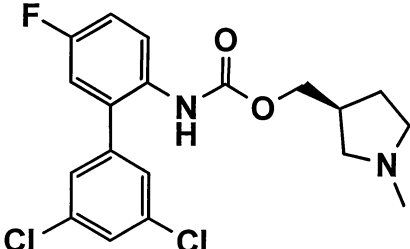
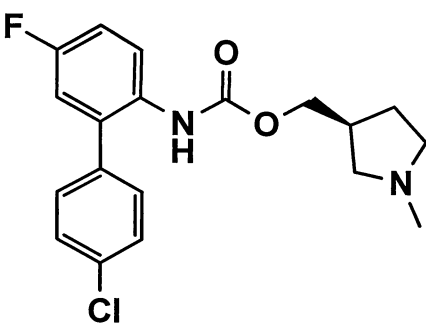
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	biphenyl]-2-ylcarbamat 	(m, 1H), 7,54-7,26 (m, 6H), 7,22-7,05 (m, 2H), 6,72-6,58 (bs, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,21-3,02 (m, 1H), 2,92-2,59 (m, 2H), 2,41-2,12 (m, 2H) 1,95-1,50 (m, 5H), 1,08 (t, 3H, J=7,2 Hz)
107	(S)-(1-isobutylpyrrolidin-2-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,18-8,02 (m, 1H), 7,53-7,27 (m, 6H), 7,22-7,03 (m, 2H), 6,69-6,54 (bs, 1H), 4,18-3,83 (m, 2H), 3,15-2,95 (bs, 1H), 2,71-2,53 (bs, 1H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H), 1,92-1,45 (m, 5H), 0,84 (t, 6H, J=6,8 Hz)
108	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 4H), 6,96-6,93 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H)
109	(R)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,18-7,99 (m, 1H), 7,49-7,27 (m, 6H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,72-6,60 (bs, 1H), 4,24-3,98 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H) 2,26-2,12 (m, 1H), 1,97-1,50 (m, 4H)
110	(R)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,18-7,97

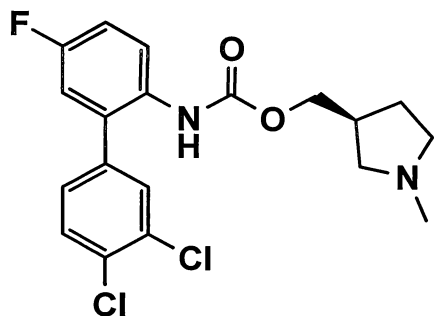
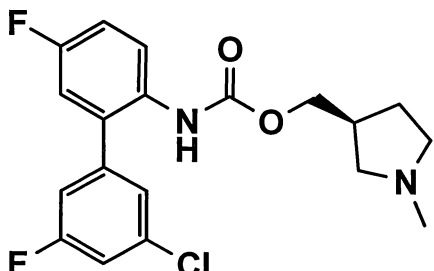
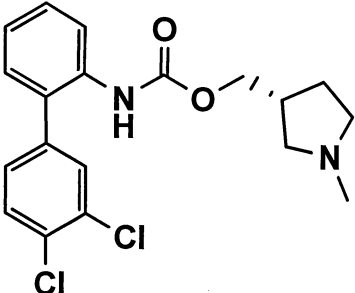
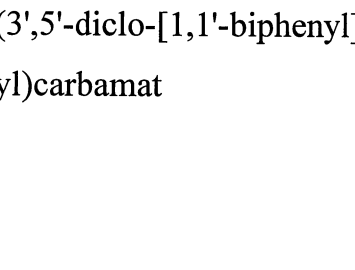
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	(bs, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,23-7,01 (m, 5H), 6,78-6,62 (bs, 1H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,52-2,11 (m, 8H), 1,95-1,47 (m, 4H)
111	(R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl 3'-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H)
112	(S)-(1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,51-7,27 (m, 6H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,69-6,56 (bs, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 3H) 2,53-2,40 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,08 (d, 3H, J=6,4 Hz), 0,99 (d, 3H, J=6,4 Hz)
113	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl 3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,13-7,98 (m, 1H), 7,50-7,31 (m, 2H), 7,21-7,00 (m, 5H), 6,62-6,49 (bs, 1H), 4,14-3,95 (m, 2H), 2,75-2,42 (m, 4H) 2,42-2,22 (m, 4H), 2,03-1,87 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 1H)

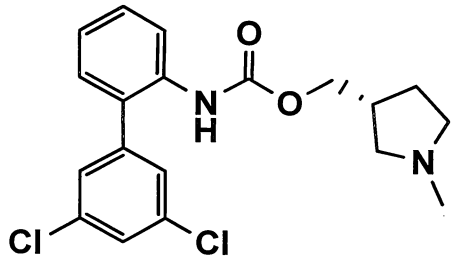
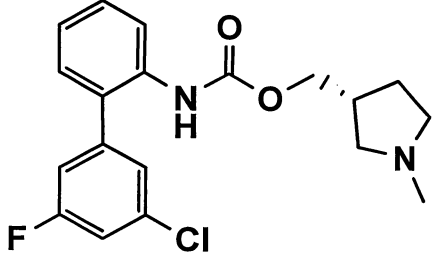
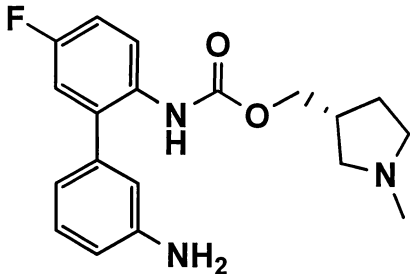
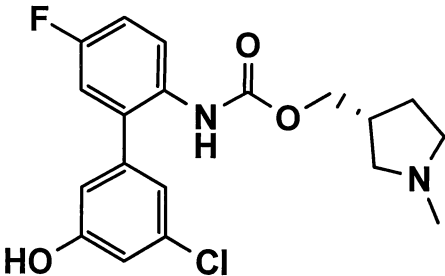
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
114	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11-7,97 (bs, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 7,01-7,03 (m, 4H), 6,57-6,42 (bs, 1H), 4,13-3,92 (m, 2H), 2,70-2,41 (m, 4H), 2,41-2,20 (m, 4H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 1H)
115	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,02-8,01 (m, 1H), 7,38-7,06 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 2,62-2,58 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,55-2,46 (m, 3H), 2,37-2,25 (m, 4H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 1H)
116	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12-7,98 (bs, 1H), 7,50-7,31 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 5H), 6,70-6,54 (bs, 1H), 4,16-3,97 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 3H), 2,45-2,28 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 1H)
117	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,08-7,93 (bs, 1H), 7,47-7,27 (m, 4H), 7,21-7,05 (m, 3H), 6,67-6,53 (bs, 1H), 4,15-3,93 (m, 2H), 2,80-2,50 (m, 4H), 2,50-2,24 (bs, 4H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 1H)

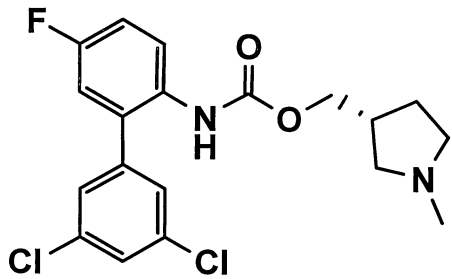
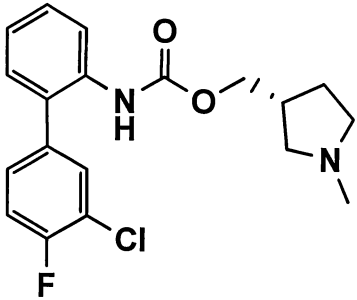
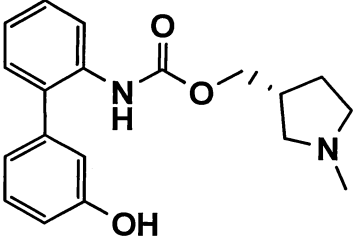
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		
118	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07-7,92 (bs, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,66-6,56 (bs, 1H), 4,13-3,97 (m, 2H), 2,85-2,53 (m, 4H), 2,52-2,35 (m, 4H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H)
119	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,02-7,83 (bs, 1H), 7,48-7,32 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,77-6,56 (bs, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 2,80-2,54 (m, 4H) 2,54-2,30 (m, 4H), 2,12-1,92 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H)
120	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,03-7,89 (bs, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,23-7,07 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,72-6,56 (bs, 1H), 4,16-3,96 (m, 2H), 2,78-2,50 (m, 4H) 2,50-2,29 (m, 4H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 1H)
121	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,06-7,96 (bs, 1H), 7,49-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H),

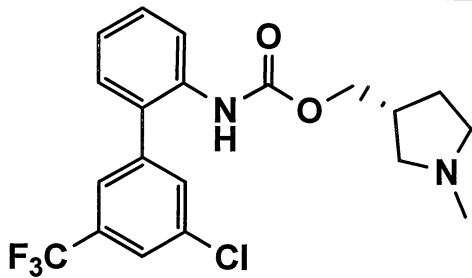
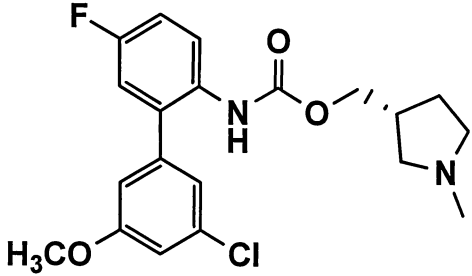
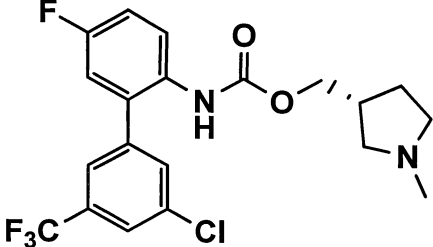
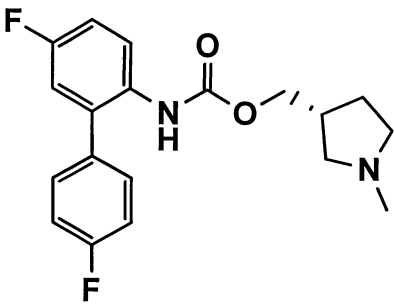
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		6,65-6,47 (bs, 1H), 4,17-3,95 (m, 2H), 2,78-2,50 (m, 4H) 2,50-2,25 (m, 4H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 1H)
122	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (5-flo-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,03-7,88 (bs, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 3H), 6,64-6,58 (bs, 1H), 4,12-3,92 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 1H) 2,57-2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,33-2,15 (m, 4H), 2,00-1,77 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H)
123	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,77-7,60 (bs, 1H), 7,13-6,86 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,03-4,50 (bs, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 1H), 3,08-2,95 (bs, 1H), 2,95-2,78 (bs, 1H) 2,70-2,31 (m, 5H), 2,08-1,90 (bs, 1H), 1,90-1,70 (bs, 1H)
124	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,00-7,85 (bs, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 2H), 7,03 (td, 1H, $J=8,4$ Hz, 2,8 Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz), 6,51-6,39 (bs, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H) 2,55-2,39 (m, 3H), 2,37-2,18 (m, 4H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,54-

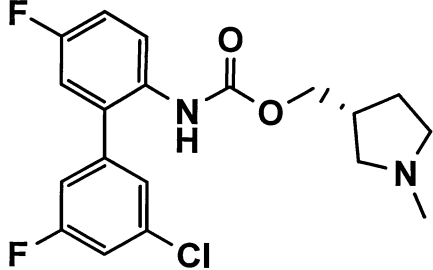
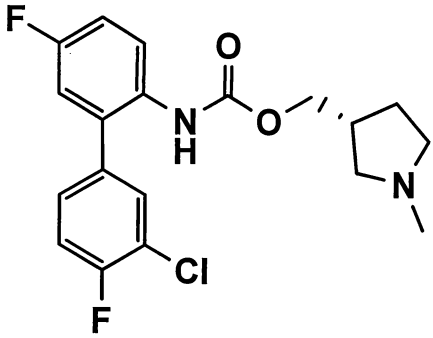
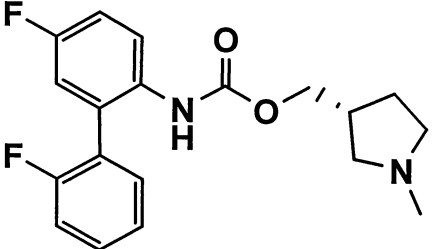
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,38 (m, 1H)
125	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,02-7,81 (bs, 1H), 7,53-7,30 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,05 (td, 1H, $J=8,0$ Hz, 2,8 Hz), 6,91 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz), 6,54-6,45 (bs, 1H), 4,13-3,86 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H) 2,54-2,42 (m, 3H), 2,37-2,19 (m, 4H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,55-1,37 (m, 1H)
126	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,92-7,76 (bs, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 7,06 (td, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz), 6,51-6,39 (bs, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H) 2,55-2,39 (m, 3H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,54-1,38 (m, 1H)
127	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,98-7,82 (bs, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,03 (td, 1H, $J=8,4$ Hz, 2,8 Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz), 6,60-6,49 (bs, 1H), 4,14-3,87 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H) 2,59-2,45 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H)
128	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,86-7,65 (bs, 1H), 7,58-7,39 (m, 2H), 7,26-

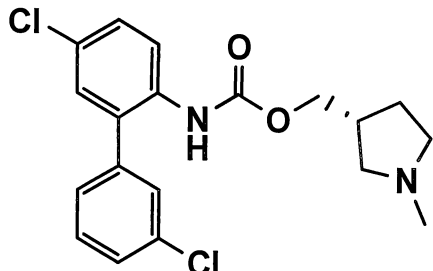
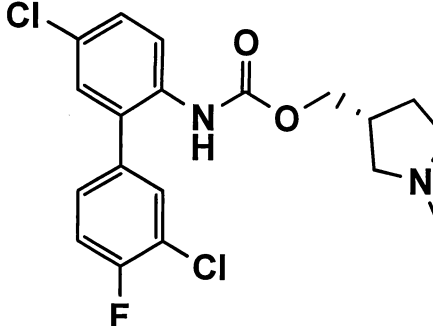
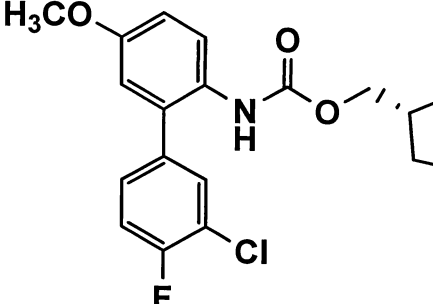
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	yl)carbamat 	7,16 (m, 1H), 7,04 (td, 1H, J=8,4 Hz, 3,2 Hz), 6,89 (dd, 1H, J=8,8 Hz, 3,2 Hz), 6,89-6,79 (bs, 1H), 4,15-3,94 (m, 2H), 2,90-2,73 (m, 2H) 2,73-2,54 (m, 3H), 2,52-2,19 (m, 3H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H)
129	(S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97-7,76 (bs, 1H), 7,18-7,02 (m, 3H), 7,03-6,86 (m, 2H), 6,54-6,42 (bs, 1H), 4,03-3,85 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H) 2,57-2,41 (m, 3H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 1H)
130	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,54-7,51 (d, 1H, J=8Hz Hz), 7,46 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 2,63-2,59 (t, 1H, J=17,2), 2,54-2,47 (m, 3H), 2,36-2,26 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H)
131	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,01-7,97 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 2,67-2,61 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,57-2,50 (m, 3H), 2,38-2,28 (m,

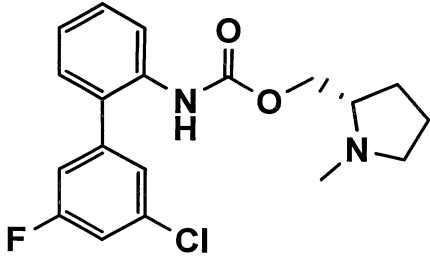
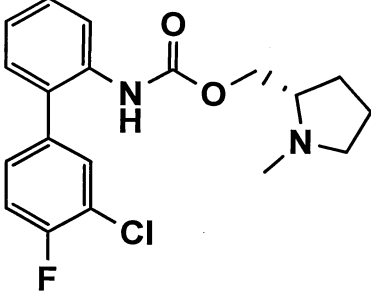
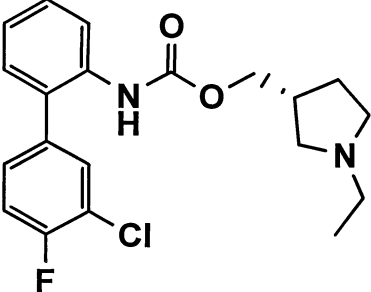
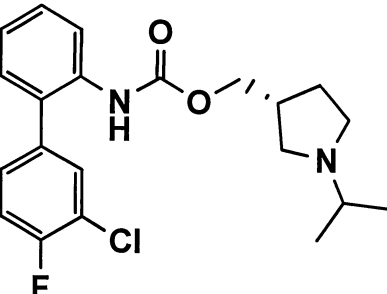
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H)
132	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 2,63-2,59 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,53-2,48 (m, 3H), 2,36-2,27 (m, 4H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H)
133	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (5'-flo-3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,03 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,72-6,61 (m, 3H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 2,66-2,62 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,53-2,46 (m, 3H), 2,33-2,28 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,51-1,48 (m, 1H)
134	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5'-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 3H), 6,73-6,72 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35-4,05 (m, 2H), 3,01-3,00 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 4H), 1,97-1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H)
135	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H),

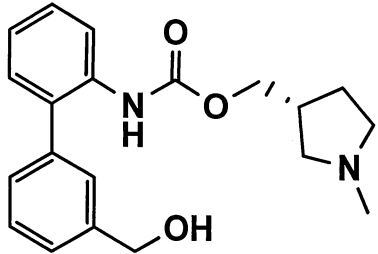
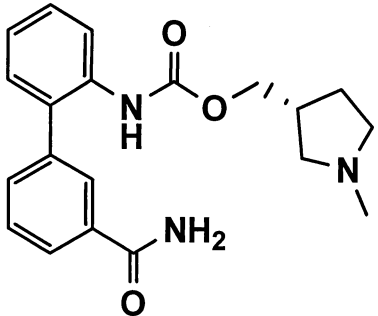
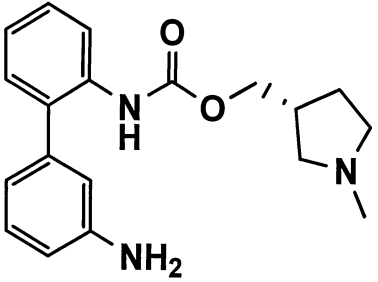
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	(3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	7,41-7,40 (t, 1H, J=4,0 Hz), 7,23 (s, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 2,63-2,59 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,56-2,45 (m, 3H), 2,32-2,28 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H)
136	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,03-7,98 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 2,63-2,59 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,51-2,46 (m, 3H), 2,36-2,26 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H)
137	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,95-7,81 (m, 1H), 7,40-7,19 (m, 3H), 7,18-7,06 (m, 1H), 6,89-6,65 (m, 4H), 4,34-4,18 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 1H), 2,89-2,51 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 1H)
138	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,96-7,94 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 2,64-2,60 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,55-2,47 (m, 3H), 2,36-2,31 (m, 4H), 2,00-1,91 (m,

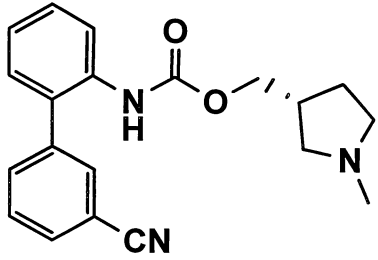
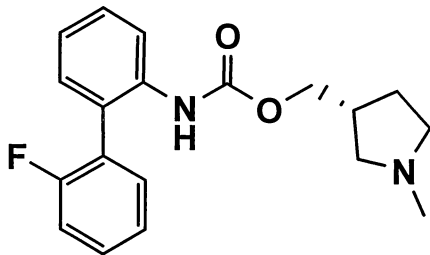
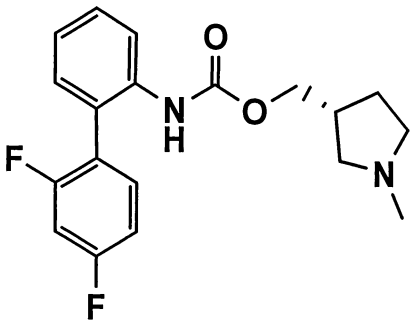
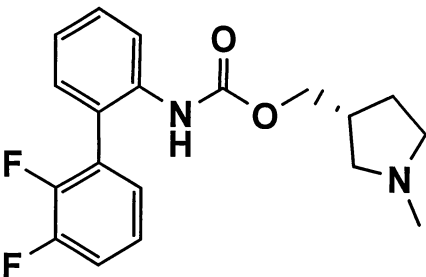
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1H), 1,51-1,46 (m, 1H)
139	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5-flo-5'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,97 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 3H), 2,63-2,59 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,54-2,47 (m, 3H), 2,36-2,27 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,49-1,45 (m, 1H)
140	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5-flo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,82 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,07-3,97 (m, 2H), 2,60-2,56 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,53-2,43 (m, 3H), 2,34-2,35 (m, 4H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H)
141	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,93 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 2,61-2,56 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,53-2,43 (m, 3H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H)

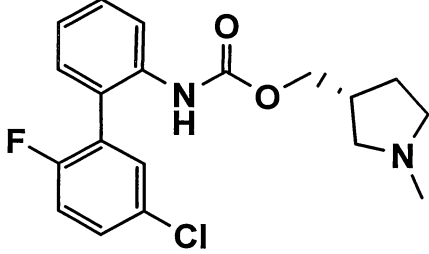
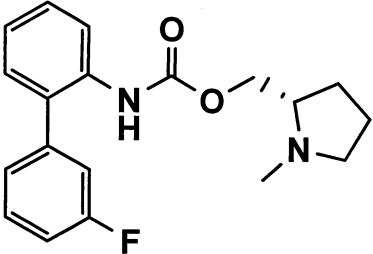
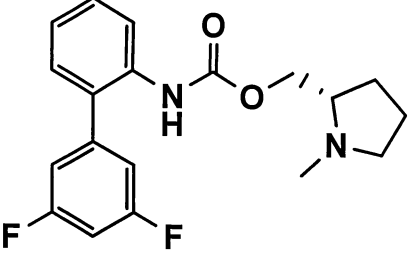
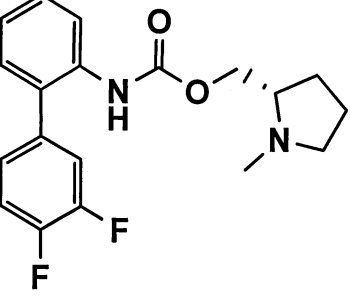
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
142	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7,85 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 2,65-2,60 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,55-2,47 (m, 3H), 2,36-2,31 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H)
143	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7,85 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,61-2,57 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,55-2,47 (m, 3H), 2,36-2,25 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H)
144	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 8,05 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 4H)
145	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7,87-7,85 (m, 1H), 7,55-7,17 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,62 (s, 3H),

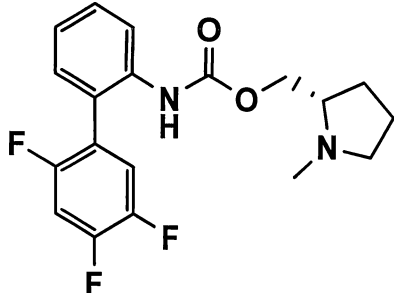
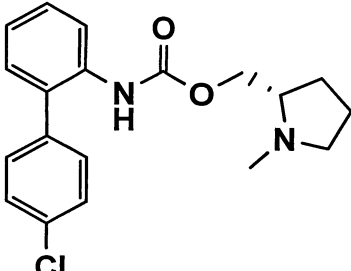
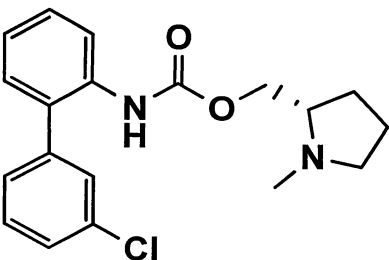
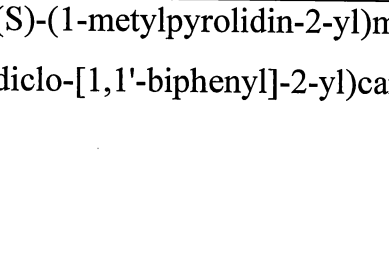
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2,18-2,09 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H)
146	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3',5-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,86-7,83 (m, 1H), 7,53-7,15 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H)
147	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,81-2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06-1,60 (m, 4H)
148	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 2H), 7,23-7,08 (m, 3H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,33-4,19 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,49-2,28 (m, 4H), 1,98-1,59 (m, 4H)

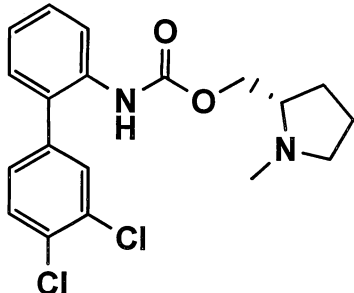
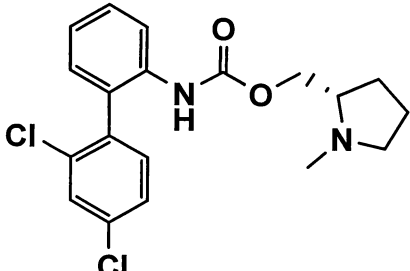
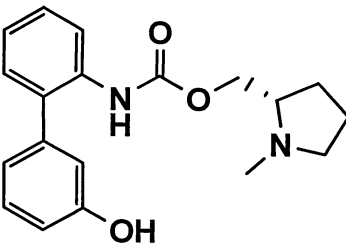
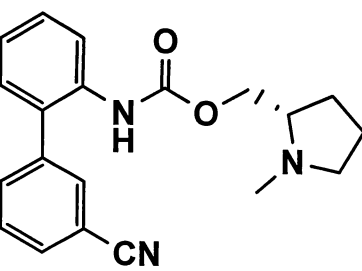
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		
149	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 7,90 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 3H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,26-4,11 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 4H), 1,99-1,58 (m, 4H)
150	(R)-(1-etylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}: \delta$ 7,97 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,65-2,45 (m, 5H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,11 (t, 3H, J=7,2 Hz)
151	(R)-(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}: \delta$ 7,95 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)

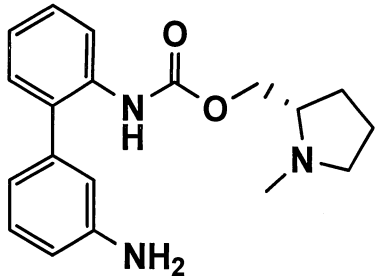
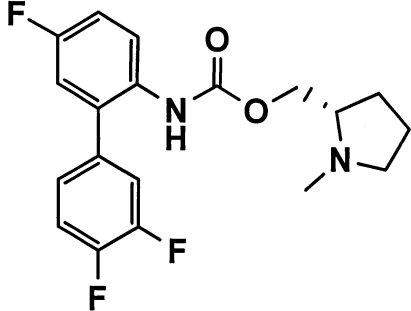
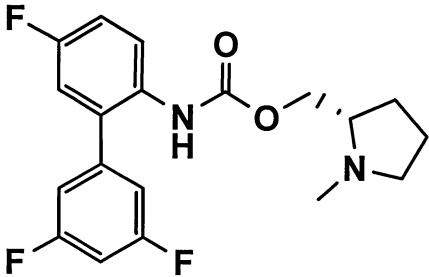
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
152	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-7,92 (bs, 1H), 7,57-6,90 (m, 7H), 4,71 (s, 1H), 4,21-3,91 (m, 3H), 2,73-2,16 (m, 9H) 2,08-1,84 (m, 1H), 1,64-1,39 (m, 1H)
153	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (DMSO): δ 8,78 (s, 1H), 8,20-7,78 (m, 3H), 7,78-7,20 (m, 7H), 3,99-3,65 (bs, 2H), 3,55-3,26 (bs, 1H), 2,60-1,97 (m, 7H), 1,88-1,63 (bs, 1H), 1,41-1,14 (bs, 1H)
154	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,15-8,00 (bs, 1H), 7,43-7,13 (m, 3H), 7,12-6,99 (m, 1H), 6,82-6,55 (m, 4H), 4,18-3,93 (m, 2H), 3,87-3,67 (bs, 2H), 2,72-2,41 (m, 4H) 2,41-2,19 (m, 4H), 2,03-1,83 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H)
155	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,03-7,85 (m, 1H), 7,74-7,50 (m, 4H), 7,47-7,32 (m, 1H), 7,26-7,08 (m, 2H), 6,71-6,47 (bs, 1H), 4,15-3,90 (m, 2H), 2,77-2,48 (m, 4H), 2,48-2,25 (bs, 4H), 2,09-1,88 (m, 1H),

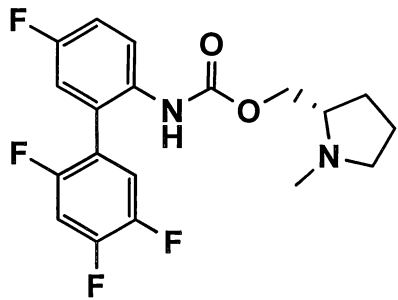
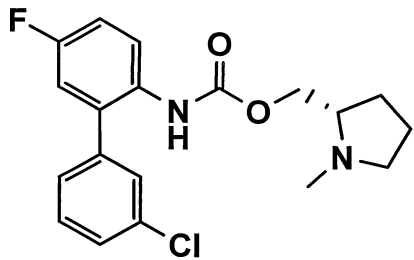
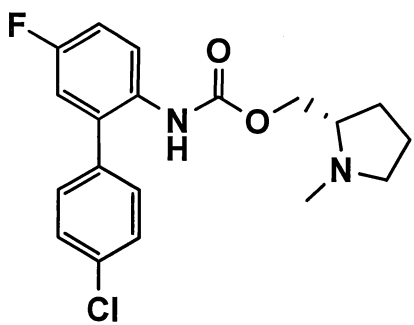
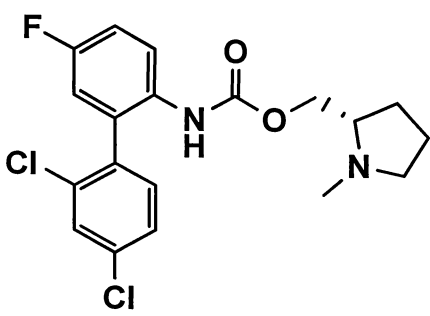
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1,63-1,44 (m, 1H)
156	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,89-1,55 (m, 4H)
157	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,91 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,90-1,52 (m, 4H)
158	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,84 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,93-1,48 (m, 4H)

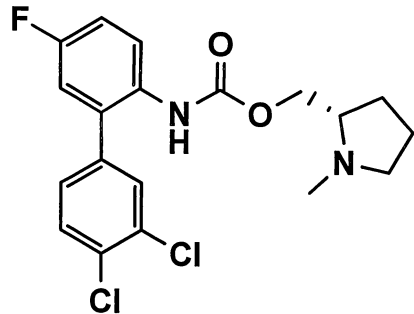
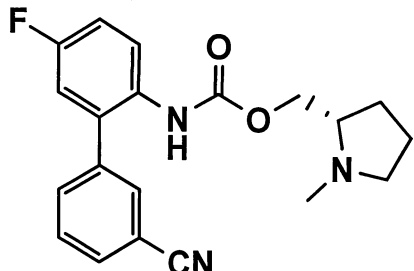
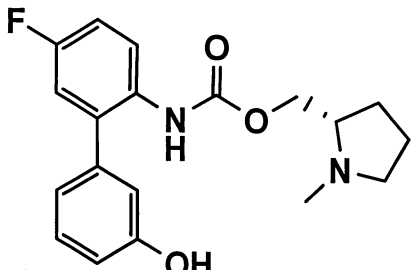
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
159	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-6'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,94 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,01-1,66 (m, 4H)
160	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-8,03 (m, 1H), 7,36-7,02 (m, 6H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,22-4,02 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,49-2,14 (m, 1H), 1,96-1,52 (m, 4H)
161	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,02-8,00 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,23-4,03 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,51-2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,99-1,54 (m, 4H)
162	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-8,08 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39-7,10 (m, 3H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 4,28-4,08 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,02-1,58 (m, 4H)

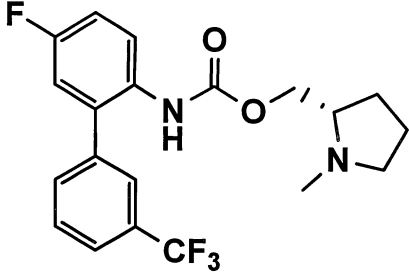
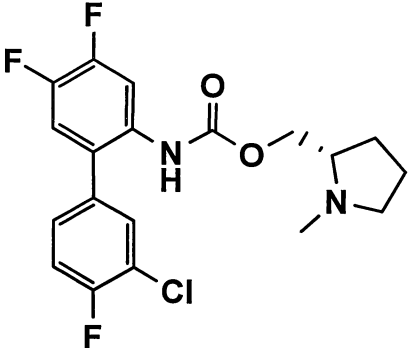
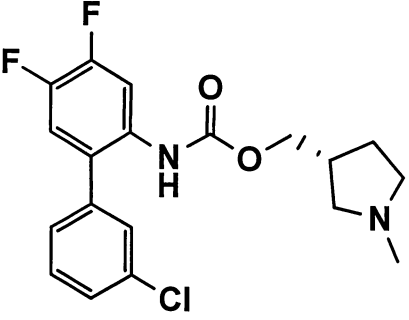
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
163	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11-8,09 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,26-4,06 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 4H)
164	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,02-8,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,06-7,04 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,77-6,75 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,60 (s, 1H), 4,28-4,08 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,99-1,59 (m, 4H)
165	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12-7,99 (m, 1H), 7,49-7,28 (m, 4H), 7,28-7,02 (m, 3H), 6,62-6,49 (bs, 1H), 4,26-3,99 (m, 2H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 2H)
166	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10-8,08 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,65-7,61 (dd, 2H, $J=12,0$ Hz), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,27-4,07 (m, 2H), 3,13-

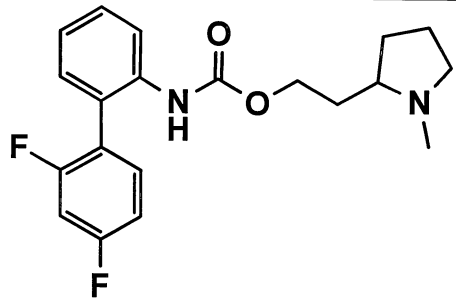
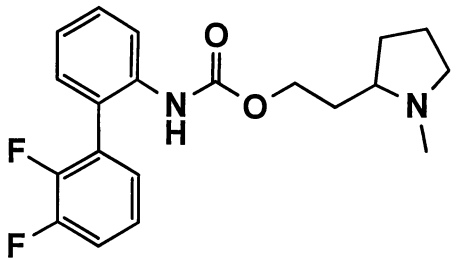
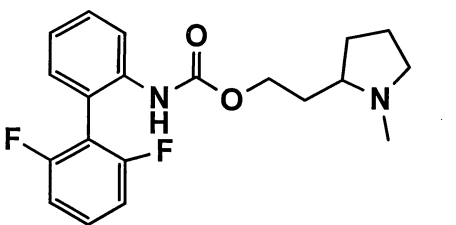
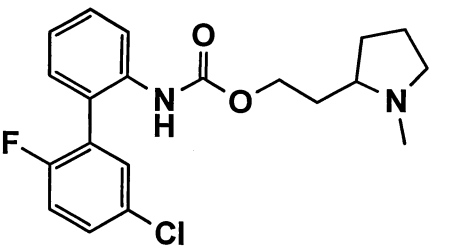
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		3,05 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,01-1,60 (m, 4H)
167	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,11-8,09 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,39-7,08 (m, 5H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,27-4,12 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 4H)
168	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,98-7,96 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,81-6,77 (t, 2H, J=16,8 Hz), 6,73-6,71 (t, 1H, J=4,4 Hz), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 1H), 1,99-1,59 (m, 4H)
169	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,02-8,00 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,17-7,16 (d, 2H, J=4,4 Hz), 6,42 (s, 1H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,24 (q, 1H, J=16,0 Hz), 2,02-1,55 (m, 4H)

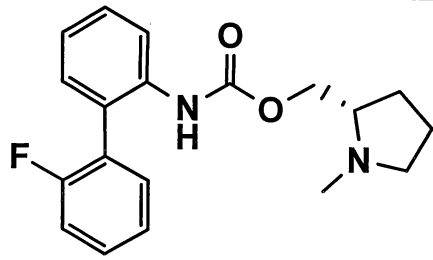
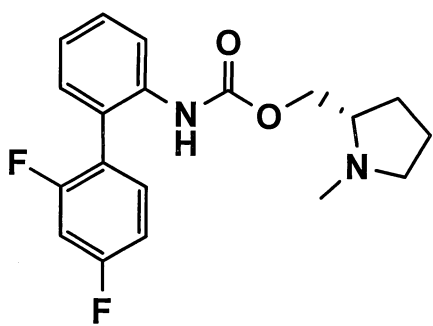
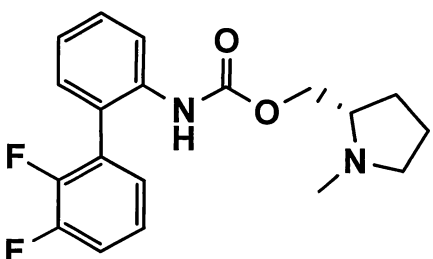
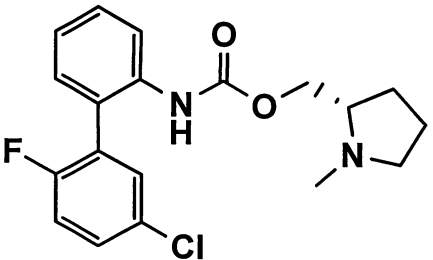
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
170	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,09-8,07 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,41-7,15 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,69-6,66 (t, 1H, $J=14,8$ Hz), 6,61 (s, 1H), 4,24-4,03 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,96-1,58 (m, 4H)
171	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,75 (s, 1H), 7,23-6,97 (m, 4H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,03-1,64 (m, 4H)
172	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,88 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,18-3,94 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28-2,12 (m, 1H), 1,90-1,52 (m, 4H)
173	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2',4',5,5'-tetraflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,82 (s, 1H), 7,16-6,98 (m, 3H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,29-4,07 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,51-2,32 (m,

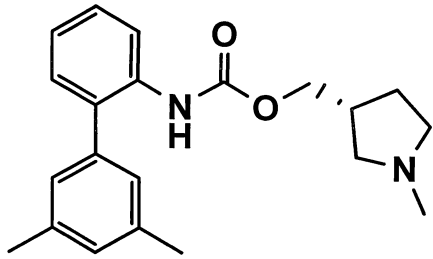
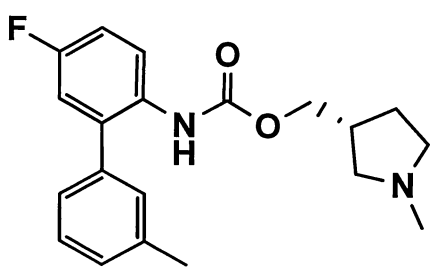
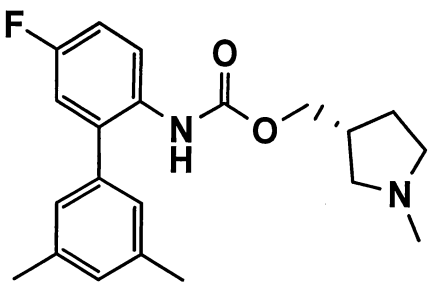
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2H), 2,15 (s, 3H), 2,07-1,69 (m, 4H)
174	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,94 (s, 1H), 7,23–7,16 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,93-1,55 (m, 4H)
175	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,16-4,00 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 4H)
176	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,31–7,28 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,16-4,00 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 4H)
177	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H),

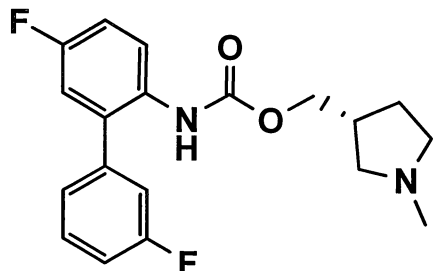
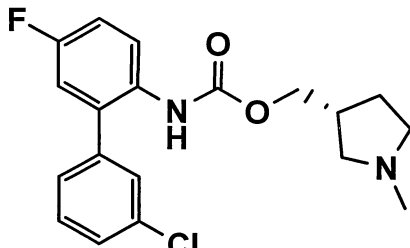
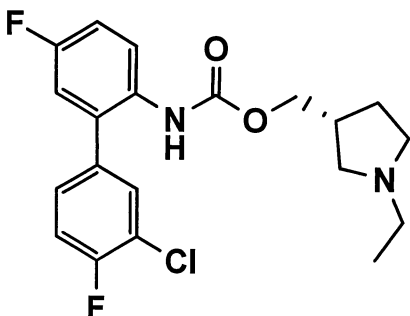
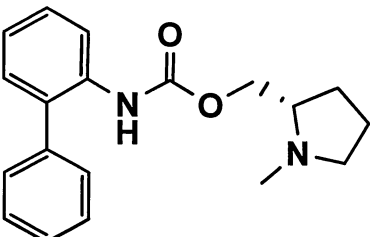
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	7,41–7,37 (m, 1H), 7,21–7,16 (m, 1H), 7,08–7,01 (m, 2H), 6,91–6,88 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,24–4,05 (m, 2H), 3,12–3,07 (m, 1H), 2,53–2,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36–2,22 (m, 1H), 1,94–1,56 (m, 4H)
178	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-xyano-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,53–7,49 (m, 1H), 7,45–7,40 (m, 2H), 7,11–7,05 (m, 2H), 6,91–6,88 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,18–4,02 (m, 2H), 3,06–3,02 (m, 1H), 2,45–2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28–2,13 (m, 1H), 1,91–1,53 (m, 4H)
179	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-hydroxy-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,26–7,19 (m, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,93–6,90 (m, 1H), 6,78–6,74 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,21–4,18 (m, 2H), 3,15–3,11 (m, 1H), 2,62–2,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34–2,27 (m, 1H), 1,98–1,62 (m, 4H)
180	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (5-flo-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,25–7,22 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07–6,91 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,30–4,09 (m, 2H), 3,21–3,13 (m, 1H), 2,71–2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,03–1,56 (m, 4H)

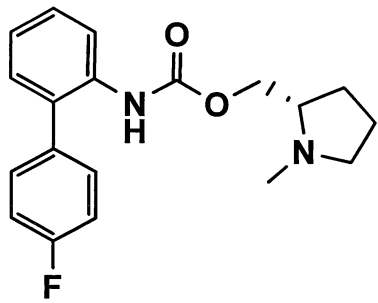
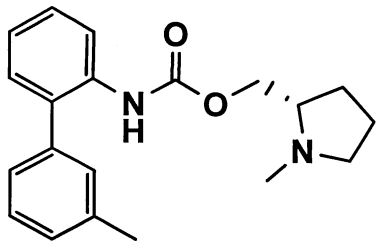
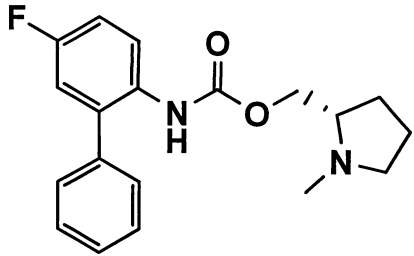
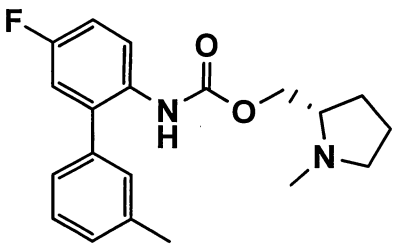
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		
181	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-4,4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,02 (m, 1H), 7,39-7,38 (dd, 1H, J=4,4 Hz), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,01-6,98 (dd, 1H, J=7,2 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 4H)
182	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4,5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,00 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,00-6,96 (dd, 1H, J=7,2 Hz), 6,61 (s, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 4H)
183	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,96 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,00-2,64 (m, 1H), 2,48 (s, 3H),

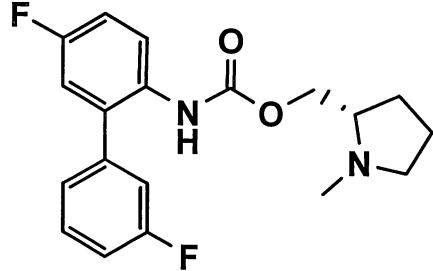
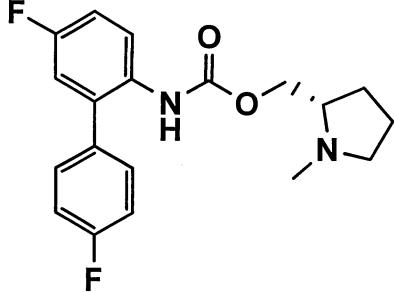
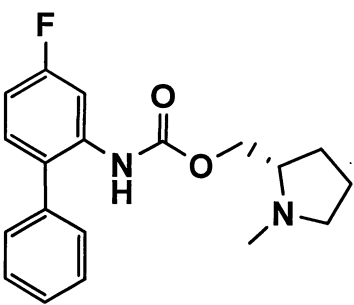
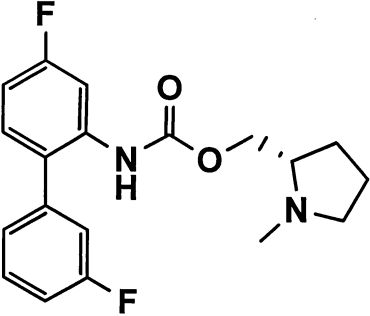
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2,26-2,03 (m, 3H), 1,94-1,67 (m, 4H)
184	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 4H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 3H), 2,02-1,57 (m, 4H)
185	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (2',6'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,94 (m, 1H), 7,60-7,37 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,22-4,20 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 3H), 2,02-1,59 (m, 4H)
186	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,92 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 3H), 1,98-1,72 (m, 4H)
187	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,00 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,33-

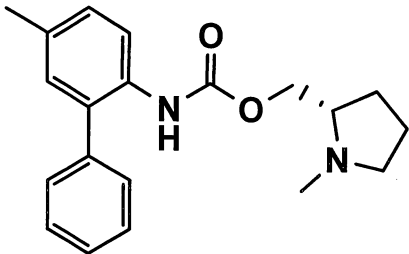
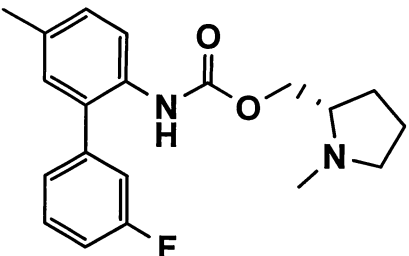
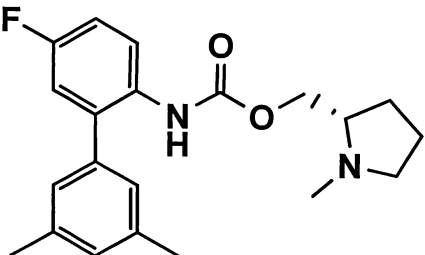
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 1H), 1,94-1,61 (m, 4H)
188	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,98 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,23-4,05 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 3H), 1,93-1,60 (m, 4H)
189	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,00 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,02-6,89 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 3H), 1,99-1,64 (m, 4H)
190	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-6'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,23-7,08 (m, 4H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 3H), 1,95-1,58 (m, 4H)

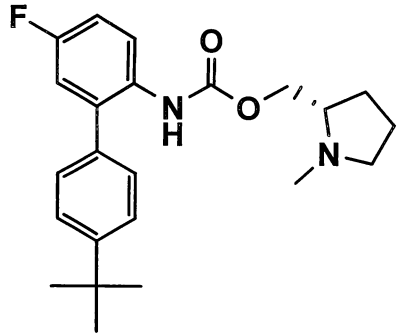
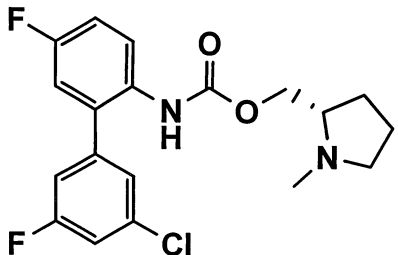
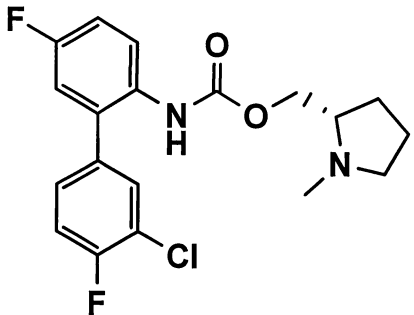
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
191	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07-8,05 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 2,69-2,65 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,59-2,40 (m, 3H), 2,35-2,27 (m, 4H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H)
192	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (5-fluoro-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07-7,89 (bs, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 6,61-6,45 (bs, 1H), 4,13-3,92 (m, 2H), 2,68-2,43 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 4H), 2,04-1,88 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H)
193	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (5-fluoro-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,89-7,04 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,63-2,59 (t, 1H, $J=17,2$ Hz), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H)
194	(R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,95 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 4H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,63-2,59 (t, 1H, $J=17,2$ Hz),

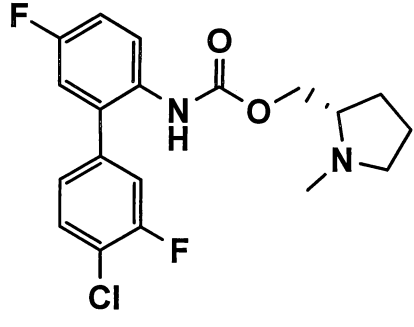
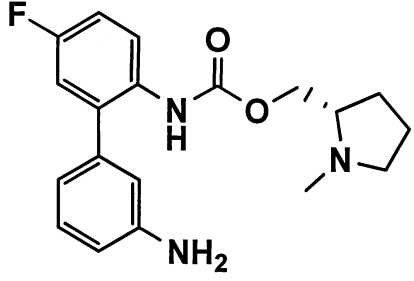
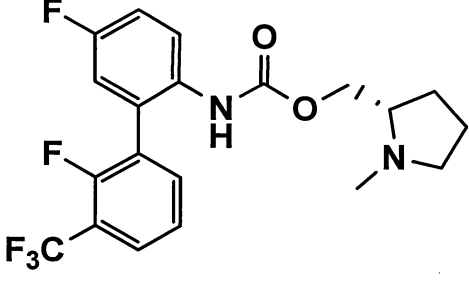
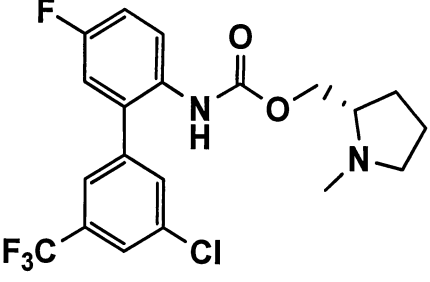
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		2,52-2,49 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H)
195	(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,92 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,65-2,60 (t, 1H, J=17,2 Hz), 2,53-2,45 (m, 3H), 2,35-2,29 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 1H)
196	(R)-(1-etylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,8 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 2,72 (t, 1H, J=8,8 Hz), 2,64-2,44 (m, 5H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,09 (t, 3H, J=7,2 Hz)
197	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,14-8,01 (m, 1H), 7,51-7,29 (m, 6H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,75-6,60 (bs, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,53-2,29 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,97-1,52 (m, 4H)
198	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (4'-	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,14-8,01

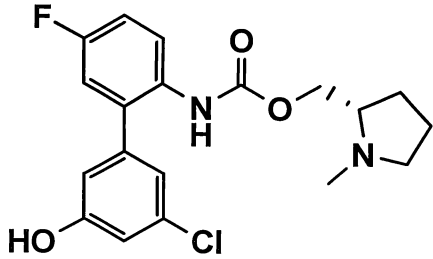
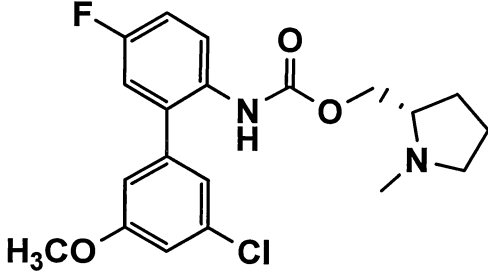
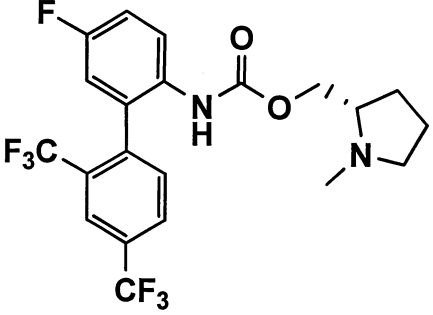
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	(m, 1H), 7,51-7,29 (m, 5H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,75-6,60 (bs, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H) 2,53-2,29 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,97-1,52 (m, 4H)
199	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,17-8,01 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,22-7,02 (m, 5H), 6,76-6,63 (bs, 1H), 4,22-4,00 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H) 2,52-2,30 (m, 7H), 2,29-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 3H)
200	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H)
201	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,30-7,11 (m, 3H), 7,01-6,85 (m, 3H), 4,30-4,07 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H)
202	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3',5-	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (s, 1H),

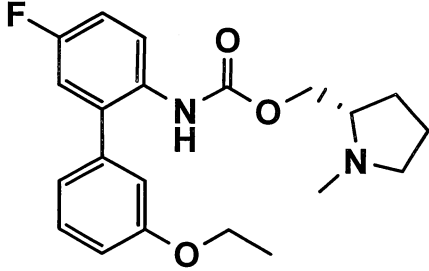
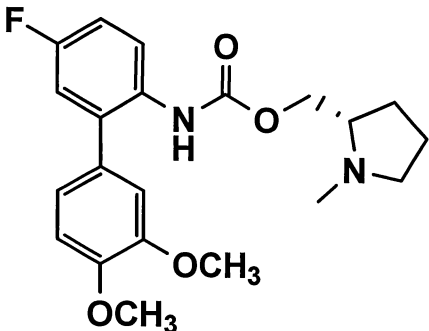
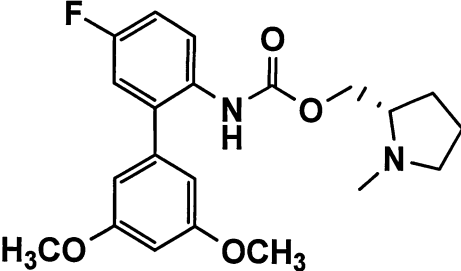
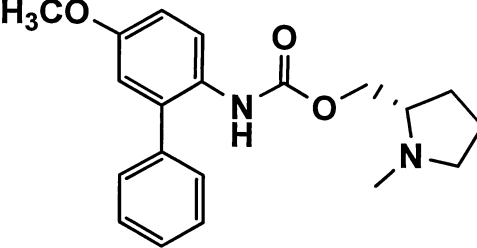
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
	diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	7,43-7,39 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,91 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,48 (s, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H)
203	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,21-4,03 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H)
204	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H)
205	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H)

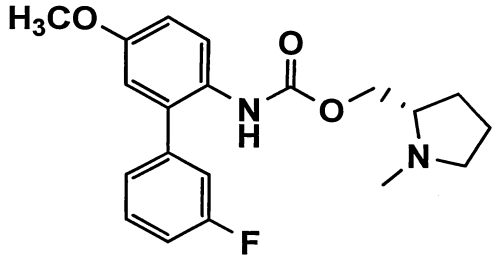
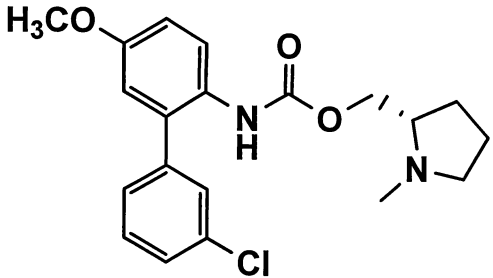
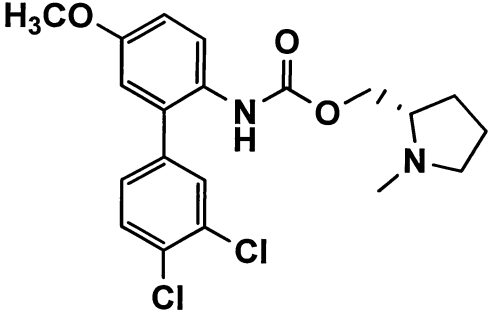
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
206	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H)
207	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H)
208	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (5'-flo-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,61-2,03 (m, 10H), 1,99-1,62 (m, 4H)
209	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (4'-(tert-butyl)-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,35-4,22 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,99-1,63 (m,

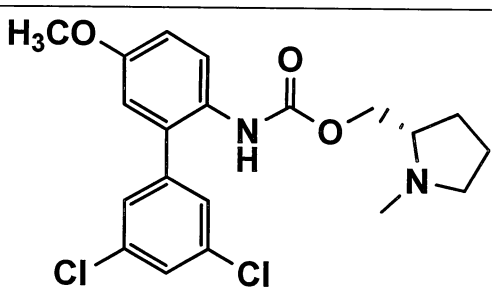
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		4H), 1,51-1,29 (m, 9H)
210	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,12-6,89 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 4,26-4,10 (m, 2H), 3,16-3,15 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,99-1,60 (m, 4H)
211	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,05 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 3H), 1,98-1,60 (m, 4H)
212	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (4'-clo-3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,39-7,31 (m, 3H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,98-6,88 (d, 1H, J=2,8 Hz), 4,34-4,23 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 4H), 2,11-1,70 (m, 4H),

Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		
213	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-amino-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,23–7,19 (m, 1H), 7,03–6,98 (m, 1H), 6,93–6,90 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,70–6,66 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,24–4,07 (m, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33–2,29 (m, 1H), 1,98–1,63 (m, 4H)
214	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2',5-diflo-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,69–7,66 (m, 1H), 7,53–7,50 (m, 1H), 7,37–7,33 (m, 1H), 7,15–7,10 (m, 1H), 6,98–6,95 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,29–4,15 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,78–2,70 (m, 1H), 2,48–2,35 (m, 4H), 1,98–1,70 (m, 4H)
215	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-5-flo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50–7,47 (d, 1H, J=11,6 Hz), 7,11–7,06 (m, 1H), 6,94–6,91 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,27–4,11 (m, 2H), 3,22–3,17 (m, 1H), 2,67–2,66 (m, 1H), 2,42–2,32 (m, 4H), 2,02–1,60 (m, 4H)

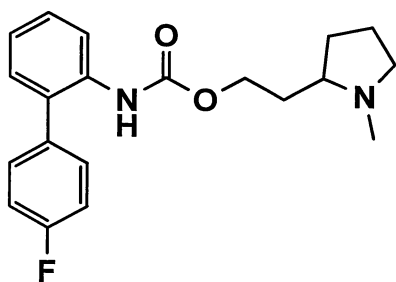
Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
216	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,02-6,64 (m, 5H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,96-1,62 (m, 4H)
217	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-5-flo-5'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,66-7,44 (m, 4H), 6,91-6,89 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,62 (s, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,86-3,85 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,28 (m, 1H), 1,93-1,63 (m, 4H)
218	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (5-flo-2',4'-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 3,31-3,15 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,01-1,55 (m, 4H)
219	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-etoxy-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 4,14-4,07 (q, 2H, $J=6,8$ Hz),

Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		3,28 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 1,98-1,59 (m, 4H), 1,46-1,40 (t, 3H, J=14,0 Hz)
220	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (5-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,65–7,61 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 4H), 1,98-1,63 (m, 4H)
221	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (5-fluoro-3',5'-dimetoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,03–6,91 (m, 4H), 6,46-6,42 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,93-1,58 (m, 4H)
222	(S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl (5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,43–7,28 (m, 4H), 7,20-7,19 (d, 1H, J=4,4 Hz), 6,87-6,86 (dd, 1H, J=9,2 Hz), 6,76-6,75 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,61 (s, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 1H), 2,38

Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		(s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,92-1,56 (m, 4H)
223	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,39–7,33 (m, 1H), 7,10–7,01 (m, 2H), 6,88–6,85 (m, 1H), 6,73–6,72 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,17–4,03 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28–2,21 (m, 1H), 1,99–1,56 (m, 4H)
224	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H), 7,37–7,33 (m, 2H), 7,26–7,20 (m, 2H), 6,91–6,88 (m, 1H), 6,73–6,72 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,22–4,05 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,11–3,07 (m, 1H), 2,50–2,38 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29–2,22 (m, 1H), 1,94–1,57 (m, 4H)
225	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',4'-diclo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát 	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 7,48–7,43 (m, 2H), 7,21–7,17 (m, 1H), 6,90–6,87 (m, 1H), 6,71–6,70 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,21–4,05 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,52–2,45 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30–2,22 (m, 1H), 1,97–1,59 (m, 4H)
226	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',5'-diclo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát	^1H NMR (CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35–7,34 (m, 1H), 7,23–7,22 (m, 1H), 7,07–7,02 (m,

Ví dụ	Hợp chất	Giá trị NMR
		1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 4H), 1,99-1,61 (m, 4H)

Ví dụ 1: Tổng hợp 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



Hòa tan axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (747 mg, 3,46 mmol) (ví dụ tổng hợp 1) trong toluen (20 ml), tiếp đó thêm vào biphenylphosphoryl azit (958 μ l, 4,15 mmol) và triethylamin (486 μ l, 3,46 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó 2-(2-hydroxyetyl)-1-methylpyrrolidin (558 μ l, 4,15 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp, tiếp đó sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (280 mg, 24%).

Ví dụ 2 đến 16

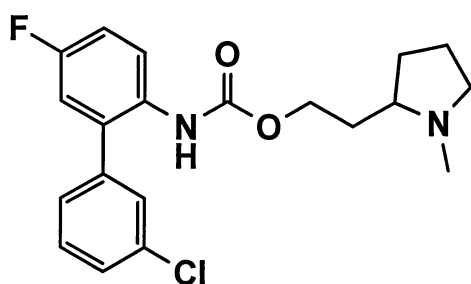
Nguyên liệu ban đầu trong bảng 7 được sử dụng thay cho axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (747 mg, 3,46 mmol) (ví dụ tổng hợp 1) để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 2 đến 16 theo cách giống như ví dụ 1.

Bảng 7: Ví dụ 2 đến 16

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu
2	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (290 mg, 23%)	Axit 3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (820 mg) (ví dụ tổng hợp 2)
3	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (300 mg, 41%)	Axit 3',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (492 mg) (ví dụ tổng hợp 3)
4	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (326 mg, 41%)	Axit 3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg) (ví dụ tổng hợp 4)
5	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (350 mg, 36%)	Axit 4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic axit (630 mg) (ví dụ tổng hợp 5)
6	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamát (400 mg, 50%)	Axit [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg)
7	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (230 mg, 30%)	Axit 4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg) (ví dụ tổng hợp 6)
8	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (170 mg, 22%)	Axit 3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic axit (500 mg) (ví dụ tổng hợp 7)
9	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (125 mg, 28%)	Axit 3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic axit (300 mg) (ví dụ tổng hợp 8)
10	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl (4'-triflometoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (370 mg, 57%)	Axit 4'-triflometoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (450 mg) (ví dụ tổng hợp 9)

11	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (410 mg, 82%)	Axit 4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (330 mg) (ví dụ tổng hợp 10)
12	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (476 mg, 65%)	Axit 3'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg) (ví dụ tổng hợp 11)
13	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (4'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (45 mg, 6%)	Axit 4'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg) (ví dụ tổng hợp 12)
14	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl ((3'-flo-4'-metyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (306 mg, 46%)	Axit 3'-flo-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (430 mg) (ví dụ tổng hợp 13)
15	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (105 mg, 16%)	Axit 3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg) (ví dụ tổng hợp 14)
16	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-etoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (250 mg, 52%)	Axit 3'-etoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (315 mg) (ví dụ tổng hợp 15)

Ví dụ 17: Tổng hợp 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát



Hòa tan axit 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (300 mg, 1,20 mmol) (ví dụ tổng hợp 16) trong toluen (20 ml), tiếp đó thêm vào biphenylphosphoryl azit (310 μ l, 1,44 mmol) và triethylamin (202 μ l, 1,44 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp tục được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sản

phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó 2-(2-hydroxyetyl)-1-methylpyrrolidin (194 μ l, 1,44 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp, tiếp đó sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (93 mg, 21%).

Ví dụ 18 đến 27

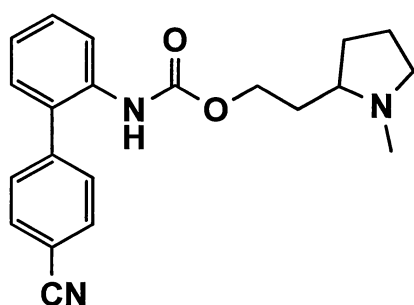
Nguyên liệu ban đầu trong bảng 7 được sử dụng thay cho axit 3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (300 mg, 1,20 mmol) (ví dụ tổng hợp 16) để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 18 đến 27 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 17.

Bảng 8: Ví dụ 18 đến 27

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu
18	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (465 mg, 76%)	Axit 3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,71 mmol) (ví dụ tổng hợp 17)
19	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (184 mg, 30%)	Axit 4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,71 mmol) (ví dụ tổng hợp 18)
20	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (362 mg, 48%)	Axit 3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg, 1,98 mmol) (ví dụ tổng hợp 19)
21	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (297 mg, 19%)	Axit 5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (1g, 4,63 mmol) (ví dụ tổng hợp 20)
22	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)etyl (5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (152 mg, 26%)	Axit 5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (380 mg, 1,65 mmol) (ví dụ tổng hợp 21)

23	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (400 mg, 51%)	Axit 4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg, 2,31 mmol) (ví dụ tổng hợp 22)
24	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (84 mg, 14%)	Axit 3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,71 mmol) (ví dụ tổng hợp 23)
25	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (4-metoxý-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (170 mg, 34%)	Axit 4-metoxý-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (320 mg, 1,40 mmol) (ví dụ tổng hợp 24)
26	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (123 mg, 26%)	Axit 5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (300 mg, 1,41 mmol) (ví dụ tổng hợp 25)
27	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (279 mg, 90%)	Axit 3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (200 mg, 0,87 mmol) (ví dụ tổng hợp 26)

Ví dụ 28: Tổng hợp 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl (4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát



Hòa tan 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl(2-iodophenyl)carbamát (600 mg, 1,6 mmol) (ví dụ tổng hợp A) trong hỗn hợp dung dịch toluen (20 ml) và etanol (4 ml). Tiếp đó, axit 4-xyanophenyl boronic (259 mg, 1,76 mmol), kali cacbonat (442 mg, 3,2 mmol) và tetrakis paladi triphenylphosphin (370 mg, 0,32 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 12 giờ sau đó được làm mát về nhiệt độ

phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat, tiếp đó lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (193 mg, 35%).

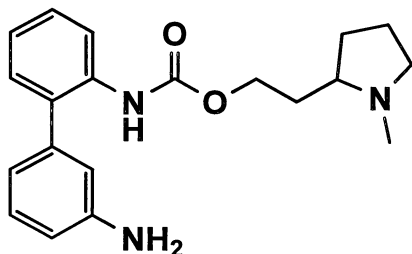
Ví dụ 29 đến 32

Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl(2-iodophenyl)carbammat của ví dụ tổng hợp A và nguyên liệu phản ứng trong bảng 9 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 28.

Bảng 9: Ví dụ 29 đến 32

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp A)	Nguyên liệu phản ứng
29	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(3'-(3-hydroxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (52 mg, 5%)	1 g, 2,67 mmol	Axit 3-(3-hydroxypropyl)phenyl boronic (530 mg, 2,94 mmol)
30	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(4'-(dimetylamino)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (71 mg, 36%)	200 mg, 0,53 mmol	Axit 4-(dimetylamino)phenyl boronic axit (131 mg, 0,80 mmol)
31	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(4'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (33 mg, 22%)	150 mg, 0,40 mmol	Axit 4-tert-butylphenyl boronic (110 mg, 0,60 mmol)
32	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(2'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (37 mg, 10%)	400 mg, 1,07 mmol	Pinacol este của axit 2-aminophenyl boronic (353 mg, 1,61 mmol)

Ví dụ 33: Tổng hợp 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



Hòa tan 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(2-iodophenyl)carbamate (1,36 g, 3,63 mmol) (ví dụ tổng hợp A) trong hỗn hợp dung dịch axetonitrin (15 ml) và nước (15 ml). Tiếp đó, axit 3-aminophenyl boronic (995 mg, 7,26 mmol), natri cacbonat (772 mg, 7,26 mmol) và diclobis paladi triphenylphosphin (127 mg, 0,18 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong lò vi sóng trong 10 phút rồi được làm mát về nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (192 mg, 16%).

Ví dụ 34 đến 41

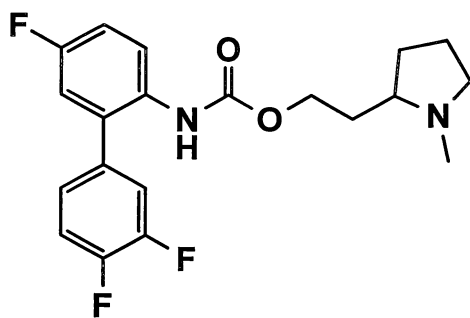
Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(2-iodophenyl)carbamate của ví dụ tổng hợp A và nguyên liệu phản ứng trong bảng 10 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 34 đến 41 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 33.

Bảng 10: Ví dụ 34 đến 41

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp A)	Nguyên liệu phản ứng
-------	--------------	--	----------------------

34	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (126 mg, 30%)	400 mg, 1,07 mmol	Axit 2-flophenylboronic (300 mg, 2,14 mmol)
35	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(2'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (80 mg, 18%)	400 mg, 1,07 mmol	Axit 2-clophenylboronic (335 mg, 2,14 mmol)
36	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (65 mg, 16%)	400 mg, 1,07 mmol	Pinacol este của axit 2-hydroxyphenyl boronic (471 mg, 2,14 mmol)
37	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3'-tert-butyl-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (155 mg, 49%)	300 mg, 0,80 mmol	Axit (3-tert-butyl-5-metyl)phenylboronic (307 mg, 1,60 mmol)
38	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(4'-flo-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (66 mg, 20%)	297 mg, 0,79 mmol	Axit (4-flo-3-(triflometyl)phenyl)boronic (330 mg, 1,58 mmol)
39	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(4'-amino-3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (81 mg, 27%)	300 mg, 0,80 mmol	Pinacol este của axit (4-amino-3-clophenyl)boronic (406 mg, 1,6 mmol)
40	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (48 mg, 9%)	300 mg, 0,80 mmol	Axit 3-hydroxyphenyl boronic (221 mg, 1,6 mmol)
41	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (150 mg, 43%)	300 mg, 0,80 mmol	Axit 3-clo-4-flophenylboronic (240 mg, 1,38 mmol)

Ví dụ 42: Tổng hợp 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



Hòa tan 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (400 mg, 1,16 mmol) (ví dụ tổng hợp B) trong toluen (20 ml). Tiếp đó, axit 3,4-fluorophenyl boronic (280 mg, 1,74 mmol), kali cacbonat (321 mg, 2,32 mmol) và tetrakis paladi triphenylphosphin (140 mg, 0,12 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 12 giờ rồi được làm mát về nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (15 mg, 3%).

Ví dụ 43 đến 46

Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate của ví dụ tổng hợp B và nguyên liệu phản ứng trong bảng 11 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 43 đến 46 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 42.

Bảng 11: Ví dụ 43 đến 46

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp B)	Nguyên liệu phản ứng
43	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (24 mg, 5%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit 3,4-diclophenyl boronic (332 mg, 1,74 mmol)

44	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-etyl-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (40 mg, 12%)	300 mg, 0,87 mmol	Axit 3-etylphenyl boronic (200 mg, 1,31 mmol)
45	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (5-flo-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (18 mg, 4%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit 3,5-dimetylphenyl boronic (261 mg, 1,74 mmol)
46	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-amino-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (50 mg, 5%)	1g, 2,90 mmol	Axit 3-aminophenyl boronic (600 mg, 4,35 mmol)

Ví dụ 47 đến 51

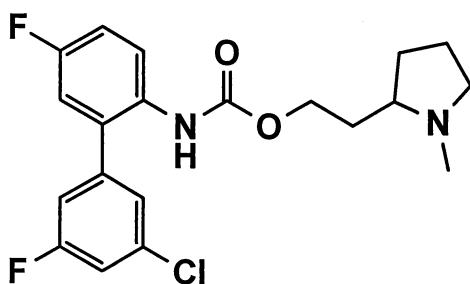
Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4(triflometyl)phenyl)carbamát của ví dụ tổng hợp C thay cho 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-flophenyl)carbamát của ví dụ tổng hợp B và nguyên liệu phản ứng trong bảng 12 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 47 đến 51 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 42.

Bảng 12: Ví dụ 47 đến 51

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp C)	Nguyên liệu phản ứng
47	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (26 mg, 9%)	300 mg, 0,76 mmol	Axit phenylboronic (102 mg, 0,84 mmol)
48	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (4'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (14 mg, 4%)	300 mg, 0,76 mmol	Axit 4-flophenylboronic (118 mg, 0,84 mmol)

49	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (19 mg, 6%)	300 mg, 0,76 mmol	Axit 3-flophenylboronic (118 mg, 0,84 mmol)
50	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3',5'-diflo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (12 mg, 4%)	260 mg, 0,66 mmol	Axit 3,5-diflophenylboronic (115 mg, 0,73 mmol)
51	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (3'-clo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (14 mg, 4%)	300 mg, 0,76 mmol	Axit 3-clophenylboronic (131 mg, 0,84 mmol)

Ví dụ 52: Tổng hợp 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl(3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát



Hòa tan 2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-flophenyl)carbamát (300 mg, 0,87 mmol) (ví dụ tổng hợp B) trong hỗn hợp dung dịch axetonitrin (10 ml) và nước (10 ml). Tiếp đó, axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (303 mg, 1,74 mmol), natri cacbonat (184 mg, 1,74 mmol) và diclobis paladi triphenylphosphin (31 mg, 0,04 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong lò vi sóng trong 10 phút và được làm mát về nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (51 mg, 15%).

Ví dụ 53 đến 59

Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-flophenyl)carbammat của ví dụ tổng hợp B và nguyên liệu phản ứng trong bảng 13 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 53 đến 59 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 52.

Bảng 13: Ví dụ 53 đến 59

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tổng hợp B)	Nguyên liệu phản ứng
53	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(3'-clo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (81 mg, 24%)	300 mg, 0,87 mmol	Axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (303 mg, 1,74 mmol)
54	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(4'-clo-3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (173 mg, 38%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit (3-flo-4-clophenyl)boronic (405 mg, 2,32 mmol)
55	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (71 mg, 15%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit 3,5-diclophenyl boronic (443 mg, 2,32 mmol)
56	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(3',5'-diclo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (99 mg, 20%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit 3,5-diclo-4-flophenyl boronic (484 mg, 2,32 mmol)
57	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (97 mg, 28%)	300 mg, 0,87 mmol	Axit (3-clo-5-hydroxyphenyl)boronic (300 mg, 1,74 mmol)
58	2-(1-Metylpyrrolidin-2-yl)etyl(3'-clo-5-flo-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (176 mg, 39%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit (3-clo-4-hydroxyphenyl)boronic (400 mg, 2,32 mmol)

59	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(5-flo-3',4'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (129 mg, 30%)	400 mg, 1,16 mmol	Axit (3,4-dimetylphenyl)boronic (348 mg, 2,32 mmol)
----	---	-------------------	---

Ví dụ 60 đến 65

Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-metoxypheñyl)carbamát của ví dụ tổng hợp D thay cho 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl(2-bromo-4-flophenyl)carbamát của ví dụ tổng hợp B và nguyên liệu phản ứng trong bảng 14 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 60 đến 65 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 52.

Bảng 14: Ví dụ 60 đến 65

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp D)	Nguyên liệu phản ứng
60	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(5-metoxý-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (25 mg, 8%)	300 mg, 0,84 mmol	Axit phenylboronic (154 mg, 1,26 mmol)
61	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3'-flo-5-metoxý-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (112 mg, 36%)	300 mg, 0,84 mmol	Axit 3-flophenylboronic (176 mg, 1,26 mmol)
62	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',5'-diflo-5-metoxý-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (161 mg, 37%)	400 mg, 1,12 mmol	Axit 3,5-diflophenylboronic (354 mg, 2,24 mmol)
63	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3'-clo-5-metoxý-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (112 mg, 31%)	330 mg, 0,92 mmol	Axit 3-clophenylboronic (289 mg, 1,85 mmol)

64	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)ethyl(3',5'-diclo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (92 mg, 19%)	400 mg, 1,12 mmol	Axit 3,5-diclophenylboronic (427 mg, 2,24 mmol)
65	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)ethyl(3'-clo-4'-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (155 mg, 34%)	400 mg, 1,12 mmol	Axit (3-clo-4-flo)phenylboronic (390 mg, 2,24 mmol)

Ví dụ 66 đến 73

Nguyên liệu ban đầu là 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)ethyl(2-bromo-4-clophenyl)carbamát của ví dụ tổng hợp E thay cho 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)ethyl(2-bromo-4-flophenyl)carbamát của ví dụ tổng hợp B và nguyên liệu phản ứng trong bảng 15 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 66 đến 73 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 52.

Bảng 15: Ví dụ 66 đến 73

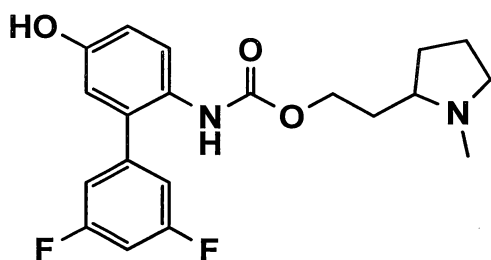
Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp E)	Nguyên liệu phản ứng
66	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)ethyl(5-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (94 mg, 24%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit phenylboronic (271 mg, 2,22 mmol)
67	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)ethyl(5-clo-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (187 mg, 45%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit 3-flophenylboronic (311 mg, 2,22 mmol)
68	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)ethyl(5-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (38 mg, 9%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit 4-flophenylboronic (311 mg, 2,22 mmol)

69	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(5-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (162 mg, 37%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit 3,5-diflophenyl boronic (351 mg, 2,22 mmol)
70	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',5-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (111 mg, 25%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit 3-clophenylboronic (347 mg, 2,22 mmol)
71	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',5,5'-triclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (58 mg, 12%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit 3,5-diclophenyl boronic (424 mg, 2,22 mmol)
72	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',5-diclo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (119 mg, 26%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (387 mg, 2,22 mmol)
73	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',5-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (88 mg, 19%)	400 mg, 1,11 mmol	Axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (387 mg, 2,22 mmol)

Ví dụ 74: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl(3'-flo-4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat

Nguyên liệu ban đầu là (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl(2-bromophenyl)carbammat (220 mg, 0,70 mmol) (ví dụ tổng hợp F) và axit 3-flo-4-formylphenylboronic (237 mg, 1,41 mmol) được sử dụng để tổng hợp nên hợp chất mong muốn (124 mg, 50%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 52.

Ví dụ 75: Tổng hợp 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl(3',5'-diflo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



Hòa tan 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(3',5'-difluoro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (130 mg, 0,33 mmol) (ví dụ 62) trong diclometan (10 ml), tiếp đó dung dịch bo triclơrua (1,0 M trong diclometan, 0,99 ml, 0,99 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng nước và diclometan. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (68 mg, 55%).

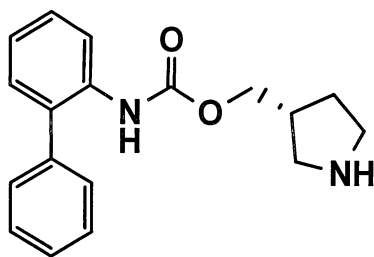
Ví dụ 76: Tổng hợp 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(3',5'-diclo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate

2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(3',5'-diclo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (90 mg, 0,21 mmol) (ví dụ 64) được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ 62 để tổng hợp hợp chất mong muốn (10 mg, 12%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 75.

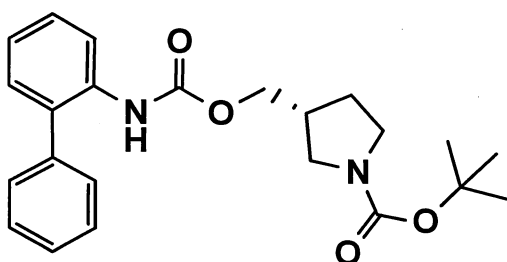
Ví dụ 77: Tổng hợp 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(3'-clo-4'-flo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate

2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl(3'-clo-4'-flo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (140 mg, 0,34 mmol) (ví dụ 65) được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ 62 để tổng hợp hợp chất mong muốn (130 mg, 96%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 75.

Ví dụ 78: Tổng hợp (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl[1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



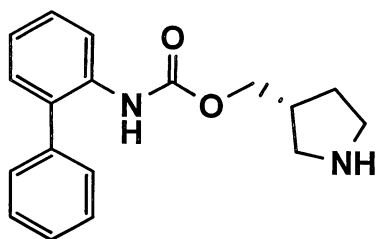
Bước 1: Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(((1,1'-biphenyl)-2-ylcarbamoyl)oxy)methylpyrrolidin-1-carboxylat



Hòa tan axit [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (2 g, 10,09 mmol) trong toluen (50 ml), tiếp đó biphenylphosphoryl azit (2,61 ml, 12,11 mmol) và triethylamin (1,42 ml, 10,09 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút rồi tiếp tục được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, rồi (R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,44 g, 12,11 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp, tiếp đó sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (3 g, 75%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,15-7,97 (bs, 1H), 7,55-7,26 (m, 6H), 7,26-7,05 (m, 2H), 6,67-6,52 (bs, 1H), 4,19-3,90 (m, 2H), 3,57-3,18 (m, 2H), 3,13-2,73 (bs, 1H), 2,57-2,38 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 2H) 1,43 (s, 9H)

Bước 2: Tổng hợp (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



(R)-tert-butyl 3-(((1,1'-biphenyl)-2-ylcarbamoyl)oxy)methylpyrrolidin-1-carboxylat (3 g, 7,57 mmol) được hòa tan trong diclometan (80 ml), tiếp đó axit trifloaxetic (40 ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô sản phẩm phản ứng dưới áp suất thấp, rồi sản phẩm phản ứng được chiết bằng dung dịch natri hydroxit 2N và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,73 g, 77%).

Ví dụ 79 đến 88

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 16 đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 79 đến 88 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78.

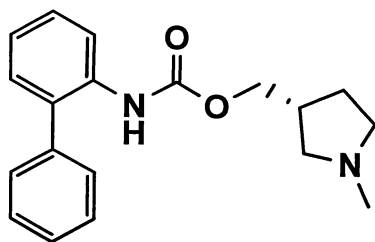
Bảng 16: Ví dụ 79 đến 88

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
79	(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbammat (1,53 g, 51%)	Axit [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (2 g, 10,09 mmol)	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,44 g, 12,11 mmol)
80	(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (435 mg, 63%)	Axit 3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg, 2,13 mmol) (ví dụ tổng hợp 2)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (516 mg, 2,56 mmol)

81	(S)-pyrolidin-3-ylmetyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (416 mg, 59%)	Axit 3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg, 2,13 mmol) (ví dụ tổng hợp 2)	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (516 mg, 2,56 mmol)
82	(S)-pyrolidin-3-ylmetyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (712 mg, 51%)	Axit 5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (1g, 4,63 mmol) (ví dụ tổng hợp 20)	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (1,12 g, 5,56 mmol)
83	(S)-pyrolidin-3-ylmetyl (5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (260 mg, 18%)	Axit 5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (1 g, 4,34 mmol) (ví dụ tổng hợp 21)	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (1,05 g, 5,21 mmol)
84	(R)-pyrolidin-3-ylmetyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (470 mg, 67%)	Axit 3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg, 1,98 mmol) (ví dụ tổng hợp 19)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (479 mg, 2,38 mmol)
85	(S)-pyrolidin-3-ylmetyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (400 mg, 58%)	Axit 3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (500 mg, 1,98 mmol) (ví dụ tổng hợp 19)	(S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (479 mg, 2,38 mmol)
86	(R)-pyrolidin-3-ylmetyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (222 mg, 25%)	Axit 5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (600 mg, 2,83 mmol) (ví dụ tổng hợp 25)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (684 mg, 3,40 mmol)

87	(R)-pyrolidin-3-ylmetyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (346 mg, 61%)	Axit 3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,74 mmol) (ví dụ tổng hợp 26)	(R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (420 mg, 2,09 mmol)
88	(S)-pyrolidin-2-ylmetyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (915 mg, 84%)	Axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (750 mg, 3,47 mmol) (ví dụ tổng hợp 1)	(S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (837 mg, 4,16 mmol)

Ví dụ 89: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbammat



(R)-pyrolidin-3-ylmetyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbammat (727 mg, 2,45 mmol) (ví dụ 78) được hòa tan trong nước (50 ml). Axit axetic (1 ml), dung dịch formaldehyt (3 ml) và bột kẽm (300 mg) lần lượt được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc, được trung hòa bằng natri hydroxit 2N rồi được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (209 mg, 28%).

Ví dụ 90 đến 99

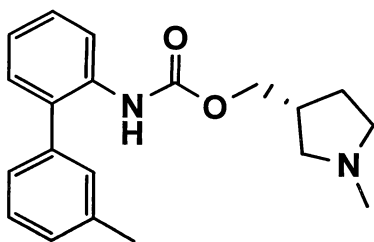
Nguyên liệu ban đầu trong bảng 17 đã được sử dụng thay cho (R)-pyrolidin-3-ylmetyl [1,1'-biphenyl]-2-yl-carbammat để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 90 đến 99 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 89.

Bảng 17: Ví dụ 90 đến 99

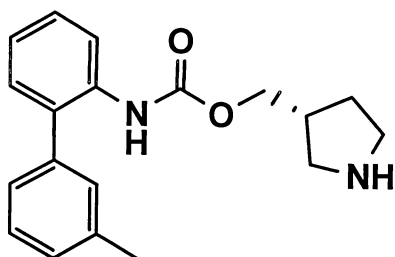
Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu
90	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (285 mg, 52%)	(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (523 mg, 1,76 mmol) (ví dụ 79)
91	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (138 mg, 33%)	(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (400 mg, 1,2 mmol) (ví dụ 80)
92	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (78 mg, 19%)	(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (377 mg, 1,13 mmol) (ví dụ 81)
93	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (230 mg, 67%)	(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (330 mg, 1,05 mmol) (ví dụ 82)
94	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (24 mg, 9%)	(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (260 mg, 0,79 mmol) (ví dụ 83)
95	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (58 mg, 14%)	(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (400 mg, 1,14 mmol) (ví dụ 84)
96	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (144 mg, 35%)	(S)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (400 mg, 1,14 mmol) (ví dụ 85)
97	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (24 mg, 16%)	(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (145 mg, 0,47 mmol) (ví dụ 86)
98	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (15 mg, 5%)	(R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3'-fluoro-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (320 mg, 0,97 mmol) (ví dụ 87)

99	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (87 mg, 10%)	(S)-pyrrolidin-2-ylmethyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (850 mg, 2,70 mmol) (ví dụ 88)
----	---	---

Ví dụ 100: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



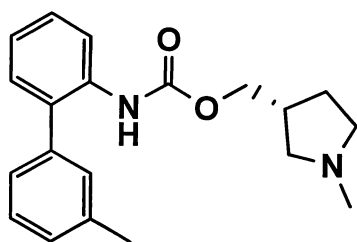
Bước 1: Tổng hợp (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



Axit 3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (ví dụ tổng hợp 14) và (R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat đã được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp các hợp chất mong muốn theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78.

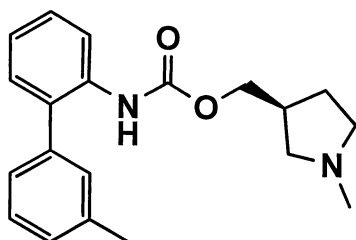
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,13-7,97 (bs, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,26-7,02 (m, 5H), 6,77-6,62 (bs, 1H), 4,13-3,92 (m, 2H), 3,09-2,82 (m, 3H), 2,72-2,49 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 1H)

Bước 2: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate

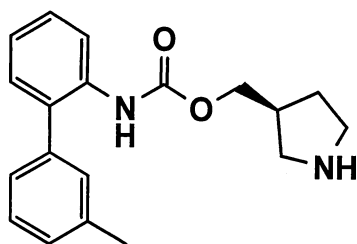


(R)-pyrolidin-3-ylmethyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (600 mg, 1,93 mmol) đã tổng hợp ở bước 1 được sử dụng để tổng hợp hợp chất mong muốn (30 mg, 5 %) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 89.

Ví dụ 101: Tổng hợp (S)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



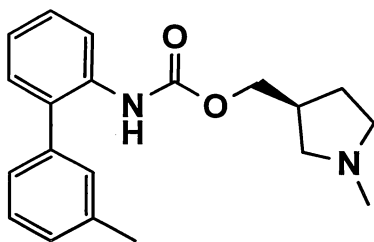
Bước 1: Tổng hợp (S)-pyrolidin-3-ylmetyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



Axit 3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (ví dụ tổng hợp 14) và (S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78.

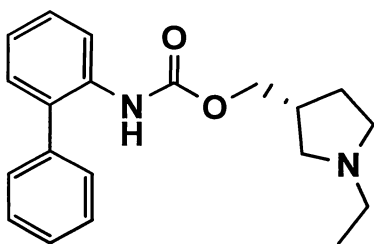
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,15-7,99 (bs, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,27-7,06 (m, 5H), 6,74-6,59 (bs, 1H), 4,15-3,92 (m, 2H), 3,07-2,79 (m, 4H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07-1,92 (bs, 1H) 1,92-1,79 (m, 1H), 1,48-1,33 (m, 1H)

Bước 2: Tổng hợp (S)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



(S)-pyrrolidin-3-ylmetyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (900mg, 2,90 mmol) được tổng hợp ở bước 1 được sử dụng để tổng hợp hợp chất mong muốn (208 mg, 22%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 89.

Ví dụ 102: Tổng hợp (R)-(1-etylpyrrolidin-3-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbammat



(R)-pyrrolidin-3-ylmetyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbammat (1 g, 3,37 mmol) (ví dụ 78) được hòa tan trong dimetylformamit (20 ml). Tiếp đó, kali carbamat (652 mg, 4,72 mmol), kali iodua (112 mg, 0,67 mmol), trietylamin (1,42 ml, 10,11 mmol) và iodoetan (323 μ l, 4,04 mmol) lần lượt được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng rồi được chiết bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (142 mg, 13%).

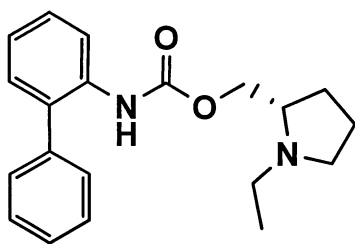
Ví dụ 103 đến 105

Nguyên liệu ban đầu trong bảng 18 đã được sử dụng thay cho (R)-pyrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 103 đến 105 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 102.

Bảng 18: Ví dụ 103 đến 105

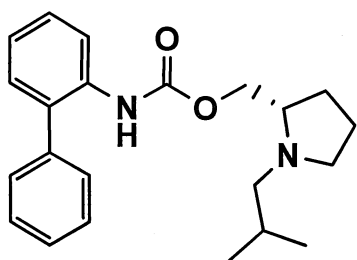
Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu
103	(S)-(1-ethylpyrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (89 mg, 8%)	(S)-pyrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (1 g, 3,37 mmol) (ví dụ 79)
104	(R)-(1-ethylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (109 mg, 16%)	(R)-pyrolidin-3-ylmethyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (623 mg, 2,01mmol) (ví dụ 100, bước 1)
105	(S)-(1-ethylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (40 mg, 6%)	(S)-pyrolidin-3-ylmethyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (600 mg, 1,93 mmol) (ví dụ 101, bước 1)

Ví dụ 106: Tổng hợp (S)-(1-ethylpyrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



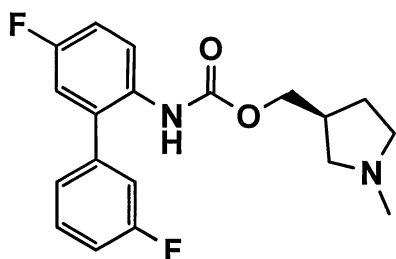
(S)-pyrolidin-2-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (1 g, 3,37 mmol) và 2-iodoetan (323 μ l, 4,04 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (385 mg, 35%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 102.

Ví dụ 107: Tổng hợp (S)-(1-isobutylpyrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



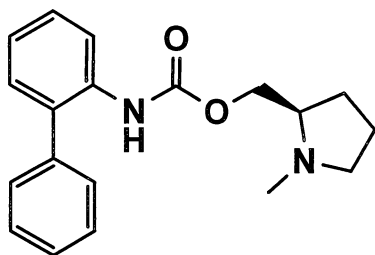
(S)-pyrolidin-2-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (940 mg, 3,17 mmol) và 1-iodo-2-metylpropan (438 μ l, 3,08 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (47 mg, 4%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 102.

Ví dụ 108: Tổng hợp (S)-(1-metylpyrolidin-3-yl)methyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate

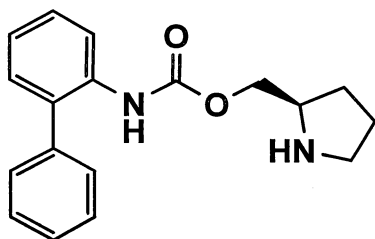


Axit 3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (800 mg, 3,42 mmol) (ví dụ tổng hợp 17) và (S)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (825 mg, 4,10 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (50 mg, 5%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78 và ví dụ 89.

Ví dụ 109: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



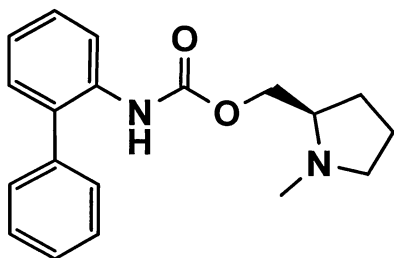
Bước 1: Tổng hợp (R)-pyrolidin-2-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



Axit (1,1'-biphenyl)-2-carboxylic (821 mg, 4,14 mmol) và (R)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrolidin-1-carboxylat (1 g, 4,97 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (730 mg, 60%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78.

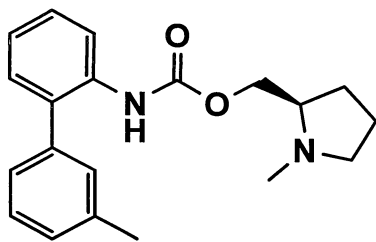
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09-8,08 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H)

Bước 2: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



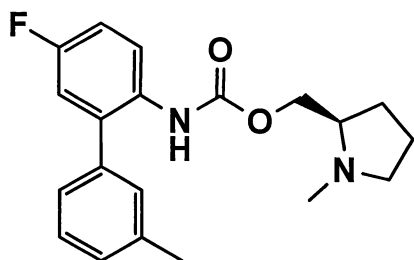
(R)-pyrolidin-2-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate (730 mg, 2,46 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (183 mg, 24%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 89.

Ví dụ 110: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



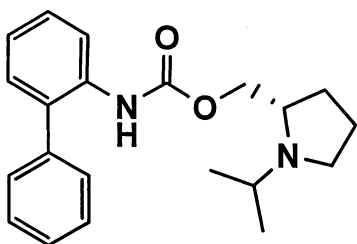
Axit 3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (700 mg, 3,3 mmol) (ví dụ tổng hợp 14) và (R)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (797 mg, 3,96 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (258 mg, 24%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78 và ví dụ 89.

Ví dụ 111: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate

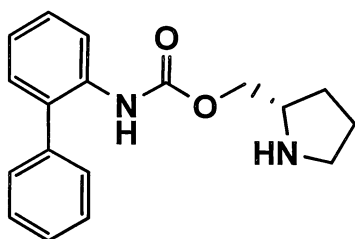


Axit 5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic axit (1 g, 4,34 mmol) (ví dụ tổng hợp 21) và (R)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,05 g, 5,21 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (52 mg, 4%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78 và ví dụ 89.

Ví dụ 112: Tổng hợp (S)-(1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate



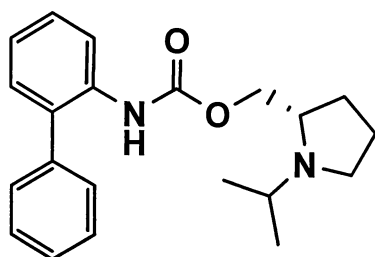
Bước 1: Tổng hợp (S)-pyrolidin-2-ylmetyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat



Axit [1,1'-Biphenyl]-2-carboxylic (2,5g, 12,61 mmol) và (S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (3,05 g, 15,14 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (3,06 g, 82%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78.

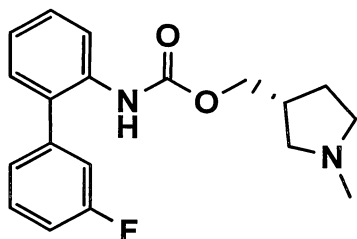
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,88 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 7,04-6,92 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 4H), 2,06-2,05 (m, 3H), 2,04-1,67 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 1H)

Bước 2: Tổng hợp (S)-(1-isopropylpyrolidin-2-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat



(S)-pyrolidin-2-ylmetyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat (1 g, 3,37 mmol) và 2-iodopropyl (404 μl , 4,04 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (78 mg, 7%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 102.

Ví dụ 113: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat



(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (230 mg, 0,73 mmol) (ví dụ tổng hợp F) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp etanol (5 ml) và nước (5 ml), tiếp đó axit 3-flophenylboronic (123 mg, 0,88 mmol), kali cacbonat (203 mg, 1,47 mmol), di(axetato)dixyclohexylphenylphosphin paladi (II) và chất liên kết polyme (Polymer-bound FibreCat™) (30 mg) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 12 giờ, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (60 mg, 25%).

Ví dụ 114 đến 115

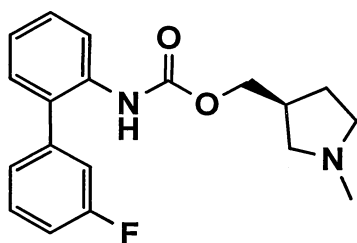
Nguyên liệu phản ứng trong bảng 19 đã được sử dụng thay cho axit 3-flophenylboronic để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 114 đến 115.

Bảng 19: Ví dụ 114 đến 115

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu (ví dụ tổng hợp F)	Nguyên liệu phản ứng
114	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (58 mg, 24%)	230 mg, 0,73 mmol	Axit 4-flophenylboronic (123 mg, 0,88 mmol)

115	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (132 mg, 55%)	220 mg, 0,70 mmol	Axit 3,4-diflophenylboronic axit (222 mg, 1,40 mmol)
-----	--	-------------------	---

Ví dụ 116: Tổng hợp (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp G) được hòa tan trong toluen (10 ml), tiếp đó axit 3-flophenylboronic (179 mg, 1,28 mmol), kali cacbonat (177 mg, 1,28 mmol) và tetrakis triphenylphosphin paladi (74 mg, 0,064 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 12 giờ rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (102 mg, 49%).

Ví dụ 117 đến 129

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 20 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 117 đến 129 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 116.

Bảng 20: Ví dụ 117 đến 129

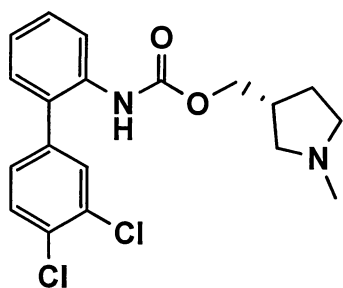
Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
-------	--------------	---------------------	----------------------

117	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (160 mg, 63%)	(R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (230 mg, 0,73 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3-clophenylboronic (138 mg, 0,88 mmol)
118	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (130 mg, 39%)	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (305 mg, 0,97 mmol) (ví dụ tổng hợp G)	Axit 3-Clophenylboronic (305 mg, 1,95 mmol)
119	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (170 mg, 51%)	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (274 mg, 0,88 mmol) (ví dụ tổng hợp G)	Axit 3,5-diclophenylboronic (334 mg, 1,75 mmol)
120	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (66 mg, 18%)	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (312 mg, 1,00 mmol) (ví dụ tổng hợp G)	Axit 3-clo-5-flophenylboronic (348 mg, 1,99 mmol)
121	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (107 mg, 47%)	(S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,63 mmol) (ví dụ tổng hợp G)	Axit (3-clo-4-flo)phenylboronic (223 mg, 1,28 mmol)

122	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (160 mg, 73%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (190 mg, 0,57 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit 3,5-dimethylphenylboronic (172 mg, 1,15 mmol)
123	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (150 mg, 64%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (205 mg, 0,62 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit (3-chloro-5-hydroxyphenyl)boronic (213 mg, 1,24 mmol)
124	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (78 mg, 33%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (225 mg, 0,68 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit 4-fluorophenylboronic (114 mg, 0,82 mmol)
125	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (153 mg, 64%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (220 mg, 0,66 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit 3-chlorophenylboronic (125 mg, 0,80 mmol)
126	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-dichloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (74 mg, 22%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (280 mg, 0,85 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit 3,5-dichlorophenylboronic (460 mg, 1,69 mmol)

127	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (37 mg, 17%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (195 mg, 0,59 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit 4-clophenylboronic (111 mg, 0,71 mmol)
128	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (50 mg, 19%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (220 mg, 0,66 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit 3,4-diclophenylboronic (152 mg, 0,80 mmol)
129	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (130 mg, 54%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (210 mg, 0,63 mmol) (ví dụ tổng hợp I)	Axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (221 mg, 1,27 mmol)

Ví dụ 130: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (225 mg, 0,72 mmol) (ví dụ tổng hợp F) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp ethanol (5 ml) và nước (5 ml). Tiếp đó, axit 3,4-diclophenylboronic (274 mg, 1,44 mmol), kali cacbonat (199 mg, 1,44 mmol) và tetrakis triphenylphosphin paladi (83 mg, 0,072 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 6 giờ rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách

cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (151 mg, 56%).

Ví dụ 131 đến 135

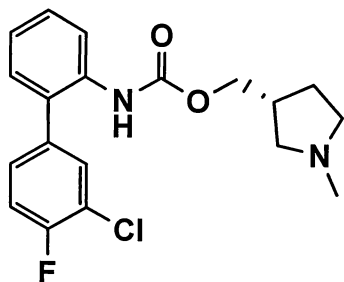
Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 21 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 131 đến 135 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 130.

Bảng 21: Ví dụ 131 đến 135

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
131	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (101 mg, 40%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (206 mg, 0,66 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3,5-diclophenylboronic (251 mg, 1,32 mmol)
132	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (206 mg, 0,66 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3-clo-5-flophenylboronic (251 mg, 1,32 mmol)
133	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (63 mg, 28%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (215 mg, 0,65 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 3-mminophenylboronic (178 mg, 1,30 mmol)

134	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (143 mg, 53%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (236 mg, 0,71 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit (3-clo-5-hydroxyphenyl)boronic (246 mg, 1,43 mmol)
135	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (65 mg, 25%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (220 mg, 0,66 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 3,5-diclophenylboronic (254 mg, 1,33 mmol)

Ví dụ 136: Tổng hợp (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (250 mg, 0,80 mmol) (ví dụ tổng hợp F) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp axetonitrin (6 ml) và nước (6 ml). Tiếp đó, axit (3-clo-4-flophenyl) boronic (279 mg, 1,60 mmol), natri cacbonat (170 mg, 1,60 mmol) và diclobis paladi triphenylphosphin (28 mg, 0,04 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (23 mg, 70%).

Ví dụ 137 đến 149

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 22 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 137 đến 149 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 136.

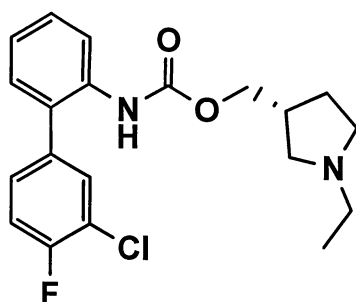
Bảng 22: Ví dụ 137 đến 149

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
137	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (156 mg, 65%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (230 mg, 0,73 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3-hydroxyphenylboronic (111 mg, 0,81 mmol)
138	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (208 mg, 43%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (365 mg, 0,17 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit (3-clo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (523 mg, 2,33 mmol)
139	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (184 mg, 73%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (213 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit (3-clo-5-metoxyphenyl)boronic (240 mg, 1,29 mmol)
140	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (135 mg, 47%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (227 mg, 0,69 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit (3-clo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (307 mg, 1,37 mmol)
141	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (208 mg, 62%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (320 mg, 0,97 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 4-flophenylboronic (270 mg, 1,93 mmol)

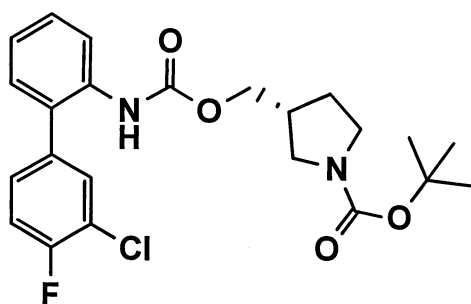
142	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (108 mg, 42%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (226 mg, 0,68 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (238 mg, 1,37 mmol)
143	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4', 5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (150 mg, 54%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (240 mg, 0,73 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (253 mg, 1,45 mmol)
144	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (134 mg, 43%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (300 mg, 0,91 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 2-flophenyl boronic (254 mg, 1,812 mmol)
145	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (69 mg, 22%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-clophenyl)carbamate (290 mg, 0,84 mmol) (ví dụ tổng hợp J)	Axit 3-clophenylboronic (197 mg, 1,26 mmol)
146	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-clophenyl)carbamate (300 mg, 0,84 mmol) (ví dụ tổng hợp J)	Axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (300 mg, 1,72 mmol)
147	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-metoxi-phenyl)carbamate (270 mg, 0,78 mmol) (ví dụ tổng hợp K)	Axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (274 mg, 1,57 mmol)

148	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (150 mg, 65%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (223 mg, 1,28)
149	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (151 mg, 26%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (500 mg, 1,59 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (555 mg, 3,18 mmol)

Ví dụ 150: Tổng hợp (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



Bước 1: Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-((((3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamoyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat

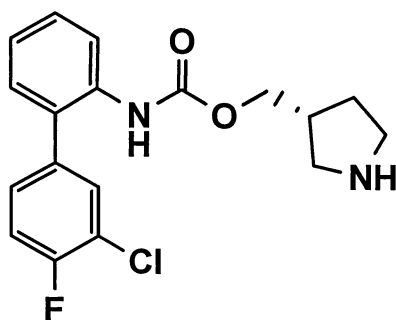


(R)-tert-butyl 3-((((2-bromophenyl)carbamoyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (4 g, 10,02 mmol) (ví dụ tổng hợp F, Bước 1) và axit (3-clo-4-flo)phenylboronic (3,5 g, 20,04 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng

hợp hợp chất mong muốn (3,4 g, 76%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 42.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,48-3,29 (m, 3H), 3,15-2,99 (s, 1H), 2,51-2,48 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 10H)

Bước 2: Tổng hợp (R)-pyrolidin-3-ylmetyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



(R)-tert-butyl 3-((((3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamoyl)oxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (3,4 g, 7,57 mmol) đã tổng hợp ở bước 1 được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (2,3 g, 87%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 78.

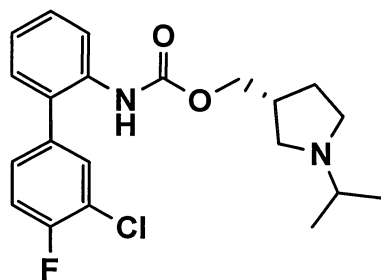
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,99-2,86 (m, 3H), 2,70-2,66 (s, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H)

Bước 3: Tổng hợp (R)-pyrolidin-3-ylmetyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat

(R)-pyrolidin-3-ylmetyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (345 mg, 0,99 mmol) đã tổng hợp ở bước 2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml). Tiếp đó, triethylamin (150 μl , 1,09 mmol) và bromoetan (118 μl , 1,58 mmol) lần lượt được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Sản phẩm phản ứng được cô dưới áp suất thấp rồi được chiết bằng nước và diclometan. Lốp hữu cơ được làm

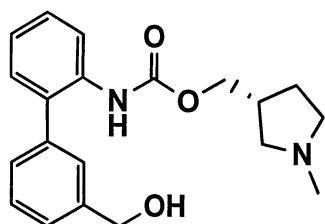
khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (74 mg, 20%).

Ví dụ 151: Tổng hợp (R)-(1-isopropyl pyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát



(R)-pyrrolidin-3-ylmetyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát (347 mg, 1,00 mmol) (ví dụ 150, bước 2) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml). Tiếp đó, triethylamin (150 μ l, 1,10 mmol) và 2-bromopropan (100 μ l, 1,10 mmol) lần lượt được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Sản phẩm phản ứng được cô dưới áp suất thấp rồi được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (17 mg, 4%).

Ví dụ 152: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát



(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamát (395 mg, 1,26 mmol) (ví dụ tổng hợp F) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp toluen (15 ml) và etanol (2 ml). Tiếp đó, axit 3-(hydroxymetyl)phenylboronic (211 mg, 1,39 mmol), kali cacbonat (348 mg, 2,52 mmol) và tetrakis triphenylphosphin paladi (146 mg, 0,13 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 12 giờ rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được

loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (126 mg, 29%).

Ví dụ 153 đến 190

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 23 đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 153 đến 190 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 152.

Bảng 23: Ví dụ 153 đến 190

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
153	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (125 mg, 28%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (395 mg, 1,26 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit (3-carbamoylphenyl)boronic (229 mg, 1,39 mmol)
154	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (102 mg, 45%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (220 mg, 0,70 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3-aminophenylboronic (115 mg, 0,84 mmol)
155	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (77 mg, 34%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (210 mg, 0,67 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3-xyanophenylboronic (118 mg, 0,80 mmol)

156	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (210 mg, 67%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (300 mg, 0,958 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 2-flophenylboronic (201 mg, 1,437 mmol)
157	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (115 mg, 52%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,639 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 2,4-diflophenylboronic (202 mg, 1,277 mmol)
158	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (145 mg, 66%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,639 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 2,3-diflophenylboronic (202 mg, 1,277 mmol)
159	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-6'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (130 mg, 56%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,639 mmol) (ví dụ tổng hợp F)	Axit 3-clo-6-flophenylboronic (223 mg, 1,277 mmol)
160	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (183 mg, 87%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3-flophenylboronic (107 mg, 0,77 mmol)
161	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (163 mg, 74%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3,5-diflophenylboronic (121 mg, 0,77 mmol)

162	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (105 mg, 95%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (100 mg, 0,32 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3,4-diflophenylboronic (101 mg, 0,64 mmol)
163	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (79 mg, 68%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (100 mg, 0,32 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 2,4,5-triflophenylboronic (113 mg, 0,64 mmol)
164	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (103 mg, 94%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (100 mg, 0,32 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 4-clophenylboronic (100 mg, 0,64 mmol)
165	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (70 mg, 64%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (100 mg, 0,32 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3-clophenylboronic (100 mg, 0,64 mmol)
166	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (96 mg, 79%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (100 mg, 0,32 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3,4-diclophenylboronic (122 mg, 0,64 mmol)
167	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (83 mg, 69%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (100 mg, 0,32 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 2,4-diclophenylboronic (122 mg, 0,64 mmol)

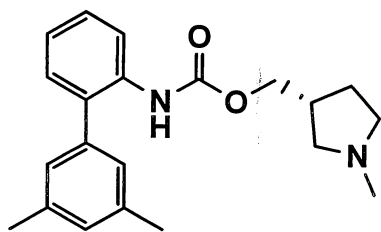
168	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (160 mg, 77%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3-hydroxyphenylboronic (106 mg, 0,77 mmol)
169	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-xyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (17 mg, 13%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3-xyanophenylboronic (113 mg, 0,77 mmol)
170	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (78 mg, 38%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (200 mg, 0,64 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3-aminophenylboronic (105 mg, 0,77 mmol)
171	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (88 mg, 81%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (100 mg, 0,30 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3,4-diflophenylboronic (95 mg, 0,60 mmol)
172	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (180 mg, 83%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3,5-diflophenylboronic (190 mg, 1,20 mmol)
173	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4',5,5'-tetraflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (188 mg, 82%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 2,4,5-triflophenylboronic (211 mg, 1,20 mmol)

174	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (171 mg, 79%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3-clophenylboronic (188 mg, 1,20 mmol)
175	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (198 mg, 91%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 4-clophenylboronic (188 mg, 1,20 mmol)
176	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (146 mg, 61%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 2,4-diclophenylboronic (230 mg, 1,20 mmol)
177	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (76 mg, 64%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (100 mg, 0,30 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3,4-diclophenylboronic (115 mg, 0,60 mmol)
178	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-xyano-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (117 mg, 55%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3-xyanophenylboronic (176 mg, 1,20 mmol)
179	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (3'-hydroxy-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (66 mg, 64%)	(S)-(1-methylpyrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (100 mg, 0,30 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3-hydroxyphenylboronic (83 mg, 0,60 mmol)

180	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (43 mg, 36%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (100 mg, 0,30 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3-(trifluoromethyl)phenyl boronic (115 mg, 0,60 mmol)
181	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (57 mg, 25%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4,5-difluorophenyl)carbamate (200 mg, 0,57 mmol) (ví dụ tổng hợp P)	Axit 3-chloro-4-fluorophenyl boronic (200 mg, 1,15 mmol)
182	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4,5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (50 mg, 25%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4,5-difluorophenyl)carbamate (180 mg, 1,52 mmol) (ví dụ tổng hợp L)	Axit 3-chlorophenyl boronic (161 mg, 1,03 mmol)
183	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (50 mg, 15%)	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2-iodophenyl)carbamate (300 mg, 0,917 mmol) (ví dụ tổng hợp A)	Axit 2,4-difluorophenyl boronic (290 mg, 1,834 mmol)
184	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (50 mg, 15%)	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2-iodophenyl)carbamate (300 mg, 0,917 mmol) (ví dụ tổng hợp A)	Axit 2,3-difluorophenyl boronic (290 mg, 1,834 mmol)
185	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',6'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (50 mg, 15%)	2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2-iodophenyl)carbamate (300 mg, 0,917 mmol) (ví dụ tổng hợp A)	Axit 2,6-difluorophenyl boronic (290 mg, 1,834 mmol)

186	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (160 mg, 46%)	2-(1-Metylpyrolidin-2-yl)etyl (2-iodophenyl)carbamat (300 mg, 0,917 mmol) (ví dụ tổng hợp A)	Axit 5-clo-2-flophenyl boronic (320 mg, 1,834 mmol)
187	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (205 mg, 65%)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamat (300 mg, 0,958 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 2-flophenyl boronic (268 mg, 1,916 mmol)
188	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (250 mg, 75%)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamat (300 mg, 0,958 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 2,4-diflophenyl boronic (303 mg, 1,916 mmol)
189	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (100 mg, 30%)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamat (300 mg, 0,958 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 2,3-diflophenyl boronic (303 mg, 1,916 mmol)
190	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-clo-6'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (150 mg, 43%)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (2-bromophenyl)carbamat (300 mg, 0,958 mmol) (ví dụ tổng hợp M)	Axit 3-clo-6-flophenyl boronic (334 mg, 1,916 mmol)

Ví dụ 191: Tổng hợp (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl (3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat



(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromophenyl)carbamate (220 mg, 0,70 mmol) (ví dụ tổng hợp F) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp ethanol (5 ml) và nước (5 ml). Tiếp đó, axit 3,5-dimethylboronic (211 mg, 1,41 mmol), kali cacbonat (194 mg, 1,41 mmol), di(axetato)dixyclohexylphenylphosphin paladi (II) và polymer-bound FibreCat™ (28 mg) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và diclometan. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (134 mg, 56%).

Ví dụ 192 đến 195

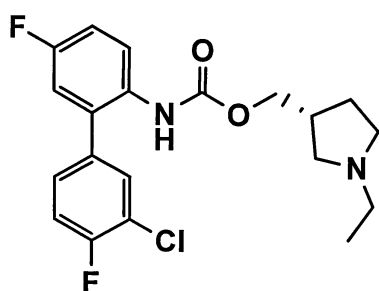
Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 24 đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 192 đến 195 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 191.

Bảng 24: Ví dụ 192 đến 195

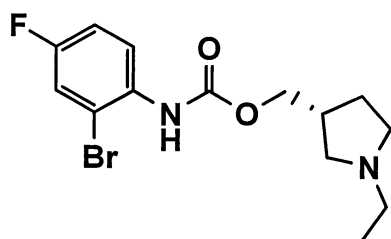
Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
192	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (158 mg, 73%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (210 mg, 0,63 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 3-methylphenylboronic (172 mg, 1,27 mmol)

193	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (82 mg, 39%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (206 mg, 0,62 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 3,5-dimethylphenylboronic (187 mg, 1,24 mmol)
194	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (124 mg, 55%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (215 mg, 0,65 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 3-flophenylboronic (182 mg, 1,30 mmol)
195	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (151 mg, 66%)	(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (210 mg, 0,63 mmol) (ví dụ tổng hợp H)	Axit 3-clophenylboronic (198 mg, 1,27 mmol)

Ví dụ 196: Tổng hợp (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate



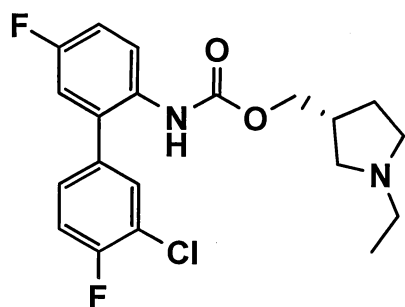
Bước 1: Tổng hợp (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate



Axit 2-bromo-4-flobenzoic (3 g, 13,70 mmol) và (R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,31 g, 16,44 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (4,5 g, 79%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ tổng hợp F.

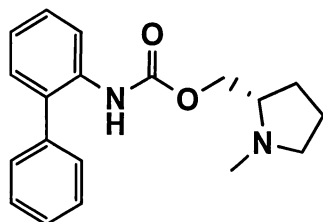
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 5H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, $J=7,2$ Hz)

Bước 2: Tổng hợp (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)metyl (3'-clo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



(R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)metyl (2-bromo-4-flophenyl)carbammat (165 mg, 0,48 mmol) và axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (167 mg, 0,96 mmol) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất mong muốn (143 mg, 76%) theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 136.

Ví dụ 197: Tổng hợp (S)-(1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbammat



Axit [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (1 g, 5,05 mmol) được hòa tan trong toluen (20 ml). Tiếp đó, biphenylphosphoryl azit (1,4 ml, 6,05 mmol) và trietylamin (0,71 ml, 5,05 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30

phút, rồi tiếp tục được khuấy dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl) metanol (0,72 ml, 6,05 mmol) được thêm vào, hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (458 mg, 29%).

Ví dụ 198 đến 207

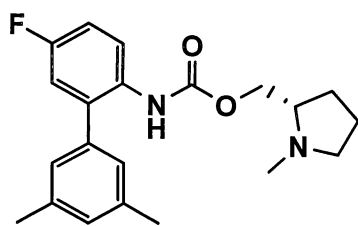
Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 25 đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 198 đến 207 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 197.

Bảng 25: Ví dụ 198 đến 207

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
198	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (97 mg, 13%)	Axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (482 mg, 2,23 mmol) (ví dụ tổng hợp 1)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (318 μ l, 2,68 mmol)
199	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (379 mg, 51%)	Axit 3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (488 mg, 2,3 mmol) (ví dụ tổng hợp 14)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (328 μ l, 2,76 mmol)
200	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (42 mg, 7%)	Axit 5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,85 mmol) (ví dụ tổng hợp 20)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (0,26 ml, 2,22 mmol)

201	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (98 mg, 14%)	Axit 5-flo-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (460 mg, 2,0 mmol) (ví dụ tổng hợp 21)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (0,29 ml, 2,4 mmol)
202	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (280 mg, 47%)	Axit 3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,71 mmol) (ví dụ tổng hợp 17)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (0,24 ml, 2,05 mmol)
203	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (312 mg, 53%)	Axit 4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,71 mmol) (ví dụ tổng hợp 18)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (0,24 ml, 2,05 mmol)
204	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (140 mg, 51%)	Axit 4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (180 mg, 0,83 mmol) (ví dụ tổng hợp 22)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (0,12 ml, 1,0 mmol)
205	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (200 mg, 34%)	Axit 3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (400 mg, 1,71 mmol) (ví dụ tổng hợp 23)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (0,24 ml, 2,05 mmol)
206	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (189 mg, 41%)	Axit 5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (300 mg, 1,41 mmol) (ví dụ tổng hợp 25)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (201 μ l, 1,7 mmol)
207	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat (265 mg, 89%)	Axit 3'-flo-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (200 mg, 0,87 mmol) (ví dụ tổng hợp 26)	(S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (124 μ l, 1,04 mmol)

Ví dụ 208: Tổng hợp (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (5-flo-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat



(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp axetonitrin (3 ml) và nước (3 ml). Tiếp đó, axit 3,5-dimetylphenylboronic (181 mg, 1,20 mmol), natri cacbonat (95 mg, 0,90 mmol) và diclobistriphenylphosphin paladi (2 mg, 0,003 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong lò vi sóng ở 150°C trong 10 phút rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô được chiết bằng nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (98 mg, 46%).

Ví dụ 209 đến 226

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu phản ứng trong bảng 26 đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của ví dụ 209 đến 226 theo phương pháp như được mô tả trong ví dụ 208.

Bảng 26: Ví dụ 209 đến 226

Ví dụ	Tên hóa chất	Nguyên liệu ban đầu	Nguyên liệu phản ứng
209	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-(tert-butyl)-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (68 mg, 30%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 4-tert-butylphenylboronic (213 mg, 1,20 mmol)

210	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (55 mg, 32%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (150 mg, 0,45 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (3-clo-5-flo)phenylboronic (158 mg, 0,90 mmol)
211	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (56 mg, 16%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (300 mg, 0,91 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (3-clo-4-flo)phenylboronic (316 mg, 1,81 mmol)
212	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (140 mg, 40%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (300 mg, 0,91 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (3-flo-4-clo)phenylboronic (316 mg, 1,81 mmol)
213	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-amino-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (46 mg, 45%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (150 mg, 0,45 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3-aminophenylboronic (68 mg, 0,50 mmol)
214	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',5-diflo-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (17 mg, 10%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (150 mg, 0,45 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)boronic (187 mg, 0,90 mmol)
215	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (80 mg, 41%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (150 mg, 0,45 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (3-clo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (202 mg, 0,90 mmol)

216	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (35 mg, 24%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (130 mg, 0,39 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (3-clo-5-hydroxyphenyl)boronic (135 mg, 0,79 mmol)
217	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (55 mg, 31%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (150 mg, 0,45 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (3-clo-5-metoxyphenyl)boronic (168 mg, 0,90 mmol)
218	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-2',4'-bis(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (85 mg, 41%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (150 mg, 0,45 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit (2,4-bis(triflometyl)phenyl)boronic (230 mg, 0,90 mmol)
219	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-etoxy-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (94 mg, 42%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3-etoxyphenylboronic (200 mg, 1,20 mmol)
220	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-3', 4'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (54 mg, 23%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3,4-dimetoxyphenylboronic (218 mg, 1,20 mmol)
221	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-3',5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (140 mg, 60%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-flophenyl)carbamate (200 mg, 0,60 mmol) (ví dụ tổng hợp N)	Axit 3,5-dimetoxyphenylboronic (218 mg, 1,20 mmol)

222	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (66 mg, 34%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (200 mg, 0,58 mmol) (ví dụ tổng hợp O)	Axit phenylboronic (142 mg, 1,16 mmol)
223	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-flo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (99 mg, 55%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (200 mg, 0,58 mmol) (ví dụ tổng hợp O)	Axit 3-flophenylboronic (162 mg, 1,16 mmol)
224	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (117 mg, 54%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (200 mg, 0,58 mmol) (ví dụ tổng hợp O)	Axit 3-clophenylboronic (181 mg, 1,16 mmol)
225	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-diclo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (90 mg, 38%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (200 mg, 0,58 mmol) (ví dụ tổng hợp O)	Axit 3,4-diclophenylboronic (221 mg, 1,16 mmol)
226	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5'-diclo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (110 mg, 46%)	(S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2-bromo-4-methoxyphenyl)carbamate (200 mg, 0,58 mmol) (ví dụ tổng hợp O)	Axit 3,5-diclophenylboronic (221 mg, 1,16 mmol)

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm liên kết với thụ thể muscarinic M3 ở người

Protein màng tế bào (Perkin Elmer) trong đó thụ thể muscarinic M3 ở người được biểu hiện quá mức, [³H]-methyl scopolamin và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ khác nhau được ủ trong 0,2 ml đệm Tris-HCl (Tris: 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol) ở 25°C trong 120 phút. Sản phẩm phản ứng được lọc hút qua giấy lọc sợi

thủy tinh (Whatman GF/B), tiếp đó giấy lọc được rửa 5 lần bằng 1 ml đệm Tris-HCl. Độ phóng xạ của [^3H]-metyl scopolamin được hấp phụ trên giấy lọc được đo bằng máy đếm nhấp nháy lỏng. Liên kết không đặc hiệu được đánh giá dưới sự có mặt của atropin nồng độ 5 μM . Ái lực của hợp chất theo sáng chế với thụ thể muscarinic M3 được tính làm hằng số phân ly (K_i), là hằng số mà có thể được tính toán từ nồng độ của hợp chất thử nghiệm ức chế 50% liên kết [^3H]-metyl scopolamin (IC_{50}) (cụ thể là phối tử được đánh dấu) theo Cheng và Prusoff (Cheng và Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973). Trong bảng sau đây, hợp chất có ái lực liên kết càng mạnh với thụ thể muscarinic M3 của người thì hằng số phân ly (K_i) càng thấp.

Bảng 27: Ái lực liên kết với thụ thể muscarinic M3 của người

Ví dụ	Ái lực liên kết với thụ thể M3, K_i (nM)	Ví dụ	Ái lực liên kết với thụ thể M3, K_i (nM)
1	4,42	115	7,49
2	8,69	116	12,60
3	11,58	117	1,60
4	2,93	118	2,42
5	1101,45	119	42,34
6	2,47	120	9,70
7	31,84	121	1,75
8	1,33	122	87,80
9	9,10	123	52,84
10	401,05	124	8,12
11	467,04	125	2,67
12	88,00	126	24,79
13	80,10	127	69,36
14	12,39	128	3,41
15	2,27	129	12,56
16	1056,28	130	2,10
17	1,00	131	12,01

18	6,98	132	4,64
19	4,17	133	34,48
20	20,72	134	46,90
21	2,25	135	24,15
22	3,79	136	1,59
23	6,40	137	27,02
24	31,01	138	>1000
25	115,46	139	82,67
26	18,52	140	>1000
27	56,72	141	7,57
28	844,79	142	4,88
29	931,06	143	1,12
30	830,16	144	17,16
31	311,47	145	14,27
32	>1000	146	6,85
33	16,84	147	77,41
34	19,64	148	10,20
35	434,72	149	1,57
36	>1000	150	5,60
37	>1000	151	14,95
38	574,03	152	147,11
39	28,04	153	>1000
40	118,89	154	16,67
41	2,45	155	>1000
42	9,21	156	10,63
43	1,48	157	29,63
44	95,47	158	119,82
45	69,57	159	5,13
46	37,51	160	4,29
47	136,47	161	8,92

48	257,54	162	5,34
49	303,01	163	16,13
50	>1000	164	36,92
51	101,48	165	0,63
52	10,02	166	9,04
53	1,34	167	67,35
54	125,95	168	22,86
55	38,76	169	282,30
56	12,52	170	9,23
57	34,83	171	16,93
58	26,31	172	6,15
59	6,42	173	42,74
60	118,72	174	0,61
61	217,94	175	22,49
62	>1000	176	>1000
63	58,09	177	6,32
64	>1000	178	>1000
65	71,32	179	241,05
66	6,98	180	9,15
67	16,32	181	3,29
68	13,23	182	>1000
69	108,98	183	18,91
70	8,17	184	63,46
71	134,09	185	46,09
72	58,83	186	4,68
73	4,84	187	10,66
74	>1000	188	13,73
75	471,30	189	65,59
76	>1000	190	2,17
77	22,00	191	30,78

78	4,62	192	4,60
80	27,38	193	45,83
81	30,35	194	6,30
82	18,89	195	1,08
83	18,29	196	7,67
84	34,94	197	0,78
86	111,04	198	1,87
87	94,38	199	0,80
88	99,67	200	2,03
89	2,43	201	2,70
90	1,97	202	2,18
91	4,50	203	2,36
92	10,66	204	3,53
93	4,12	205	7,95
94	6,18	206	7,32
95	6,27	207	13,45
96	17,57	208	110,05
97	35,17	209	>1000
98	46,18	210	4,60
99	8,10	211	9,91
100	2,43	212	>1000
101	3,79	213	53,03
102	12,86	214	>1000
103	12,96	215	>1000
104	14,18	216	60,13
105	19,55	217	222,89
106	0,80	218	>1000
107	752,18	219	>1000
108	3,95	220	>1000
109	5,33	221	>1000

110	9,13	222	28,27
111	10,79	223	120,66
112	3,77	224	15,14
113	1,92	225	53,65
114	4,23	226	16,71

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm tính đối kháng đối với thụ thể muscarinic M3 của người

Thử nghiệm tính đối kháng của các hợp chất khác nhau theo sáng chế đã được thực hiện dựa trên sự kháng thụ thể M3 của người trên tế bào Cos-7 đã được chuyển nạp plasmid mã hóa cho thụ thể muscarinic M3 của người. Các hợp chất thử nghiệm ở nồng độ khác nhau được xử lý sơ bộ với tế bào trong 3 phút, và tiếp đó sự thay đổi canxi nội bào đã được đo sau khi xử lý với carbachol (là chất chủ vận thụ thể muscarinic). Thử nghiệm canxi 5 FLIPR® (Molecular Devices) và thiết bị Flex3 (Molecular Devices) được sử dụng để đo nồng độ canxi. Lượng canxi trước và sau khi xử lý carbachol lần lượt được điều chỉnh là 0% và 100%. Tỷ lệ ức chế (%) bởi hợp chất làm tăng canxi nội bào bởi carbachol được tính toán. Hiệu lực đối kháng của các hợp chất thử nghiệm đối với thụ thể muscarinic M3 của người được tính toán làm hằng số ức chế hoạt động (K_i), hằng số mà có thể được tính toán từ nồng độ của hợp chất ức chế 50% hoạt tính của carbachol (IC_{50}) theo phương trình Cheng và Prusoff. Hợp chất được sử dụng trong thí nghiệm được xác định là chất đối kháng thụ thể muscarinic M3 của người, và giá trị K_i càng thấp, hiệu lực đối kháng càng cao.

Bảng 28: Hiệu lực đối kháng đối với thụ thể muscarinic M3 ở người

Ví dụ	Tính đối kháng đối với thụ thể M3, K_i (nM)	Ví dụ	Tính đối kháng đối với thụ thể M3, K_i (nM)
2	6,02	128	1,20
4	3,41	129	6,24
8	3,02	130	1,14
15	4,10	131	1,86

19	1,90	132	0,75
21	0,49	135	16,53
22	2,39	136	0,25
34	2,64	141	0,35
41	0,18	142	1,04
42	1,19	143	0,68
52	1,22	144	1,42
53	0,57	145	2,97
56	10,00	146	1,57
58	4,70	148	2,22
59	2,38	149	0,10
66	3,06	150	1,34
67	11,85	151	2,67
68	13,22	156	1,15
70	1,95	157	3,25
73	4,75	159	0,46
77	10,00	166	1,33
89	0,16	181	0,29
90	0,17	183	2,57
91	1,32	186	0,34
95	0,75	187	0,48
100	0,64	188	2,23
114	0,58	190	0,95
115	0,32	194	0,58
116	1,21	195	0,43
117	0,34	196	1,54
118	0,77	199	0,26
120	1,03	207	3,52
124	2,86	211	10,00
125	0,33	224	7,5

126	17,47	226	4,99
-----	-------	-----	------

Ví dụ thử nghiệm 3: Thí nghiệm co thắt nhịp bàng quang ở chuột (in vivo - trong cơ thể)

Chuột Sprague-Dawley trắng cái được gây mê bằng halothan, sau đó ống thông bằng polyetylen được luồn qua niệu đạo chuột và được cố định. Nước tiểu trong bàng quang được bài tiết qua ống thông bằng cách xoa bóp nhẹ bụng chuột, rồi được loại bỏ. Van ba chiều được nối với ống thông, đầu dò áp lực được nối với một trong ba đường ra của van ba chiều để đo áp lực, và ống tiêm được lắp vào đường ra khác để tiêm dung dịch muối sinh lý 37°C. Dung dịch muối sinh lý được bơm từ từ cho đến khi sự co thắt bàng quang đều đặn xảy ra lặp đi lặp lại. Khi sự co thắt bàng quang đều đặn xảy ra ổn định, hợp chất thử nghiệm được sử dụng để tiêm tĩnh mạch thông qua tĩnh mạch đuôi. Tác dụng ức chế của các chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách đo mức độ giảm biên độ co thắt bàng quang. Hợp chất của sáng chế làm giảm đáng kể biên độ co thắt bàng quang khi được sử dụng với lượng ít nhất 0,3 mg/kg hoặc hơn.

Bảng 29: Co thắt nhịp bàng quang của chuột

Ví dụ	Ức chế co thắt nhịp bàng quang của chuột (% , 0,3 mg/kg)	Ví dụ	Ức chế co thắt nhịp bàng quang của chuột (% , 0,3 mg/kg)
1	26,1 ± 5,1	117	15,4 ± 0,1
2	20,1 ± 3,1	121	31,4 ± 6,1
3	15,9 ± 0,9	124	21,2 ± 0,7
4	22,3 ± 4,9	125	22,6 ± 5,8
6	28,5 ± 4,6	128	15,1 ± 3,4
8	23,2 ± 2,3	129	15,7 ± 1,4
9	9,6 ± 1,6	131	17,8 ± 2,5
15	25,6 ± 2,2	136	33,2 ± 4,0
17	27,9 ± 6,1	142	15,1 ± 3,4
19	12,8 ± 3,0	143	24,3 ± 5,5

22	$16,7 \pm 1,7$	145	$13,1 \pm 3,0$
26	$11,0 \pm 2,5$	146	$8,2 \pm 2,9$
34	$20,1 \pm 1,8$	150	$25,1 \pm 2,5$
43	$8,9 \pm 2,3$	160	$15,5 \pm 2,4$
52	$10,8 \pm 0,8$	165	$34,5 \pm 2,5$
53	$28,0 \pm 5,0$	166	$10,2 \pm 1,7$
59	$11,6 \pm 1,9$	172	$12,4 \pm 2,7$
66	$12,0 \pm 1,4$	177	$11,3 \pm 2,2$
70	$9,7 \pm 4,1$	180	$6,3 \pm 1,3$
73	$10,0 \pm 1,0$	181	$18,1 \pm 2,6$
78	$17,9 \pm 2,1$	192	$18,6 \pm 3,6$
89	$33,9 \pm 3,5$	194	$24,6 \pm 2,6$
90	$27,4 \pm 1,9$	195	$20,3 \pm 2,6$
91	$25,2 \pm 2,5$	197	$32,8 \pm 9,7$
93	$27,3 \pm 1,9$	198	$26,3 \pm 2,4$
95	$15,7 \pm 0,8$	199	$27,8 \pm 4,5$
99	$16,3 \pm 1,0$	201	$9,1 \pm 3,0$
100	$26,0 \pm 6,0$	202	$17,3 \pm 1,3$
101	$20,1 \pm 1,7$	203	$19,4 \pm 4,0$
108	$18,1 \pm 1,4$	204	$23,3 \pm 6,6$
109	$18,1 \pm 1,7$	205	$11,9 \pm 3,7$
106	$32,7 \pm 5,2$	207	$18,2 \pm 3,7$
112	$34,8 \pm 2,9$		

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm độc tính cấp đối với chuột bằng cách cho sử dụng hợp chất theo sáng chế qua đường uống

Để xác định độc tính cấp của hợp chất theo sáng chế, thí nghiệm đã được thực hiện. Chuột được chia làm ba nhóm sử dụng hợp chất theo sáng chế với liều lượng khác nhau, gồm: nhóm sử dụng liều thấp, nhóm sử dụng liều trung bình và nhóm sử dụng liều cao với liều lượng được sử dụng tương ứng là 100 mg/kg, 300 mg/kg và 1000 mg/kg. Dung dịch metyl xenluloza (0,5%) được chuẩn bị và cho từng nhóm

chuột sử dụng qua đường miệng (cụ thể là cả chuột Sprague-Dawley đực và cái 6 tuần tuổi; chuột đực có khối lượng 142-143 g; chuột cái có khối lượng 126,3-127,3 g) với thể tích 10 ml/kg. Tỷ lệ tử vong, các dấu hiệu lâm sàng và khối lượng cũng như một số chỉ tiêu khác được đo trong 4 ngày, và liều xấp xỉ gây chết (ALD) được tìm ra như được mô tả trong bảng 30 dưới đây. Như được mô tả trong bảng 30, liều xấp xỉ gây chết của các hợp chất thử nghiệm là 1000 mg/kg hoặc hơn, do đó hợp chất được khẳng định là thuốc an toàn.

Bảng 30: Liều xấp xỉ gây chết

Ví dụ	ALD (mg/kg)	Ví dụ	ALD (mg/kg)
15	>1000	100	>1000
53	>1000	136	>1000
89	>1000	143	>1000
90	>1000	150	>1000
91	>1000	199	>1000

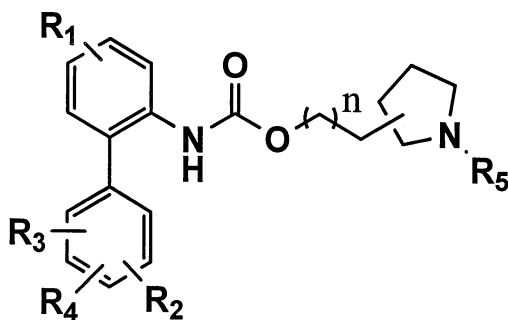
Khả năng ứng dụng công nghiệp

Hợp chất biphenyl, chất đồng phân hoặc muối được dùng của nó theo sáng chế có tác dụng làm chất đối kháng thụ thể muscarinic M3, và do đó hữu ích trong phòng và điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh nghẽn mạch phổi mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do tuổi già, bệnh tăng nhãn áp, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, rối loạn nhịp tim, và hội chứng tăng tiết nước bọt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất biphenyl có công thức 1 sau đây, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:

(Công thức 1)



trong đó:

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C_1-C_6 ;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, alkoxy C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc $-C(O)R_6$;

R_5 là hydro hoặc alkyl C_1-C_6 ;

n là 0 hoặc 1; và

R_6 là hydro hoặc amino.

2. Hợp chất biphenyl, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R_1 là hydro hoặc halogen; R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, hoặc alkyl C_1-C_6 ; và R_5 là alkyl C_1-C_6 .

3. Hợp chất biphenyl, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R_1 là hydro; R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro hoặc halogen; R_5 là alkyl C_1-C_6 ; và n là 0 hoặc 1.

4. Hợp chất biphenyl, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất biphenyl được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

- 1) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 2) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 3) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 4) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 5) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 6) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamat;
- 7) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 8) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 9) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 10) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-triflometoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 11) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 12) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 13) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-triflometyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 14) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl ((3'-flo-4'-metyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 15) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 16) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-etoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 17) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;
- 18) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat;

- 19) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 20) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 21) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 22) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 23) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 24) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 25) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 26) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 27) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 28) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 29) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-(3-hydroxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 30) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 31) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 32) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 33) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 34) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 35) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 36) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 37) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-tert-butyl-5'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

38) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

39) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-amino-3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

40) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

41) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

42) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4',5-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

43) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

44) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-etyl-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

45) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-3',5'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

46) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-amino-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

47) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

48) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

49) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

50) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

51) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

52) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

53) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

54) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (4'-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

55) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

56) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

57) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

58) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-flo-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

59) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-flo-3',4'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

60) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

61) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-flo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

62) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

63) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

64) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 65) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4'-flo-5-metoxo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 66) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 67) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 68) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 69) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5-clo-3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 70) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 71) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5,5'-triclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 72) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5-diclo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 73) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5-diclo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 74) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-flo-4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 75) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diflo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 76) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3',5'-diclo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 77) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (3'-clo-4'-flo-5-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 78) (R)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 79) (S)-pyrrolidin-3-ylmethyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

- 80) (R)-pyrolidin-3-ylmethyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 81) (S)-pyrolidin-3-ylmethyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 82) (S)-pyrolidin-3-ylmethyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 83) (S)-pyrolidin-3-ylmethyl (5-flo-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 84) (R)-pyrolidin-3-ylmethyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 85) (S)-pyrolidin-3-ylmethyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 86) (R)-pyrolidin-3-ylmethyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 87) (R)-pyrolidin-3-ylmethyl (3'-flo-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 88) (S)-pyrolidin-2-ylmethyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 89) (R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 90) (S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 91) (R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 92) (S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 93) (S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 94) (S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 95) (R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 96) (S)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (3',5,5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 97) (R)-(1-methylpyrolidin-3-yl)methyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 98) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 99) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 100) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 101) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 102) (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 103) (S)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 104) (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 105) (S)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 106) (S)-(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 107) (S)-(1-isobutylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 108) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 109) (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 110) (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 111) (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 112) (S)-(1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;
- 113) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 114) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 115) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 116) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 117) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 118) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 119) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 120) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 121) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 122) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 123) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 124) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 125) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 126) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 127) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 128) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 129) (S)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

130) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

131) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

132) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

133) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

134) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

135) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diclo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

136) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

137) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

138) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5'-(triflomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

139) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

140) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-5'-(triflomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

141) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

142) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-5,5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

143) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

144) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

145) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

146) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-dichloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

147) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

148) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

149) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

150) (R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

151) (R)-(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

152) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-(hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

153) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

154) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 155) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 156) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 157) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 158) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 159) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-6'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 160) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 161) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 162) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 163) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 164) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 165) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 166) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 167) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 168) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 169) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-cyano-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 170) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 171) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4',5-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 172) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 173) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4',5,5'-tetrafluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 174) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 175) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-chloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 176) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4'-dichloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 177) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4'-dichloro-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 178) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-cyano-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 179) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-hydroxy-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 180) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 181) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 182) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-chloro-4,5-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

- 183) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 184) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 185) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (2',6'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 186) 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl (5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 187) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 188) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 189) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 190) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-6'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 191) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 192) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 193) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (5-flo-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 194) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 195) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 196) (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl (3'-clo-4',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 197) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl [1,1'-biphenyl]-2-ylcarbamate;

- 198) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 199) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 200) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 201) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 202) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 203) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 204) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 205) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 206) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 207) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-flo-5-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 208) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-flo-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 209) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-(tert-butyl)-5-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 210) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-5,5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 211) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-clo-4',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 212) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (4'-clo-3',5-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

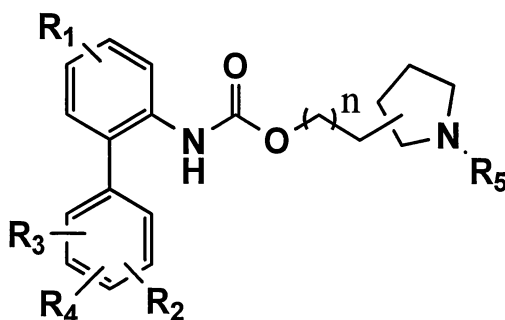
- 213) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-amino-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 214) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (2',5-difluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 215) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 216) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 217) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-fluoro-5'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 218) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-2',4'-bis(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 219) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-ethoxy-5-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 220) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3',4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 221) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-fluoro-3',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 222) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 223) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-fluoro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;
- 224) (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl (3'-chloro-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate;

225) (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',4'-diclo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát; và

226) (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metyl (3',5'-diclo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát.

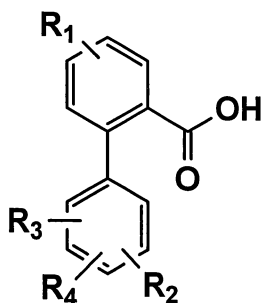
5. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dùng của nó:

(Công thức 1)



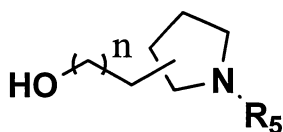
phương pháp bao gồm bước phản ứng giữa hợp chất có công thức 2:

(Công thức 2)



với hợp chất có công thức 3:

(Công thức 3)



với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat, trong đó:

chất phản ứng tổng hợp carbamat là:

hỗn hợp của diphenylphosphoryl azit (DPPA) và triethylamin; hoặc

hỗn hợp của anhydrit propylphosphonic (T3P), trimetylsilyl azit (TMSN_3) và triethylamin; hoặc

hỗn hợp của natri azit (NaN_3), tetrabutylamoni bromua và kẽm (II) triflat;

trong đó:

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C_1-C_6 ;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, alkoxy C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc $-\text{C}(\text{O})R_6$;

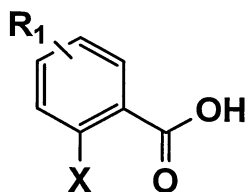
R_5 là hydro hoặc alkyl C_1-C_6 ;

n là 0 hoặc 1.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó hợp chất có công thức 2 được điều chế qua các bước:

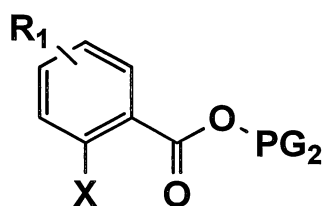
phản ứng của hợp chất có công thức 5:

(Công thức 5)



với sự có mặt của axit để tạo ra hợp chất có công thức 6:

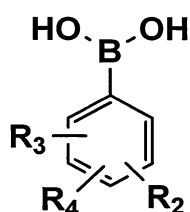
(Công thức 6)



là hợp chất mà có nhóm bảo vệ axit carboxylic được bổ sung;

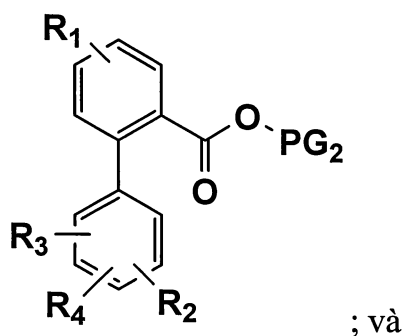
liên hợp hợp chất có công thức 6 với hợp chất có công thức 7:

(Công thức 7)



để tạo thành hợp chất có công thức 8:

(Công thức 8)



khử este hóa hợp chất có công thức 8 với sự có mặt của bazơ,

trong đó:

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C_1-C_6 ;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, alkoxy C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc $-C(O)R_6$;

R_5 là hydro hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

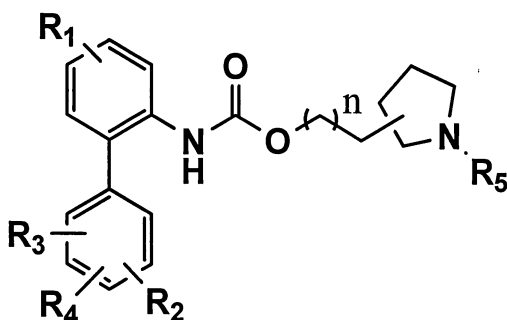
n là 0 hoặc 1.

X là halogen; và

PG_2 là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm: nhóm alkyl C_1 - C_4 , benzyl, PMB (4-methoxybenzyl), THP (tetrahydropyranyl), TBDMS (tert-butyldimethylsilyl), và TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl).

7. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó:

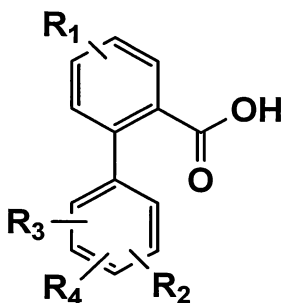
(Công thức 1)



phương pháp bao gồm các bước:

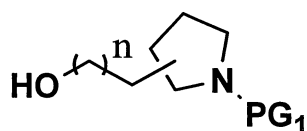
(a) phản ứng giữa hợp chất có công thức 2:

(Công thức 2)



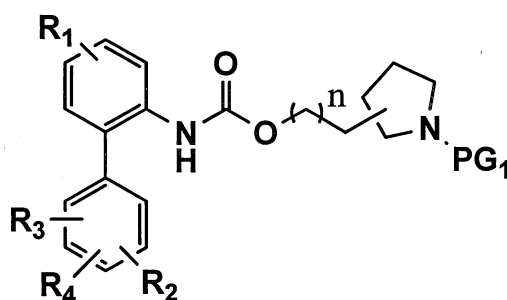
với hợp chất có công thức 3a:

(Công thức 3a)



với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat để tạo ra hợp chất có công thức 4:

(Công thức 4)



trong đó:

chất phản ứng tổng hợp carbamat là:

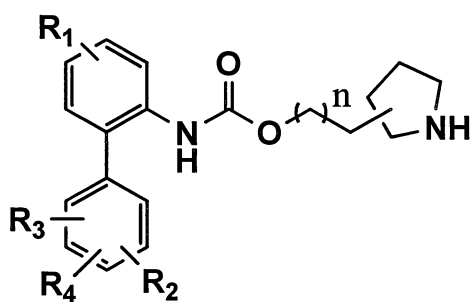
hỗn hợp của diphenylphosphoryl azit (DPPA) và trietylamin; hoặc

hỗn hợp của anhydrit propylphosphonic (T3P), trimetylsilyl azit (TMSN₃) và trietylamin; hoặc

hỗn hợp của natri azit (NaN₃), tetrabutylamoni bromua và kẽm (II) triflat;

(b) loại bỏ nhóm bảo vệ amin ra khỏi hợp chất có công thức 4 để tạo ra hợp chất có công thức 1a:

(Công thức 1a)



; và

bổ sung nhóm thế R_5 vào hợp chất có công thức 1a:

trong đó:

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C_1-C_6 ;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, alkoxy C_1-C_6 được thế hoặc không được thế, hoặc $-C(O)R_6$;

R_5 là hydro hoặc alkyl C_1-C_6 ;

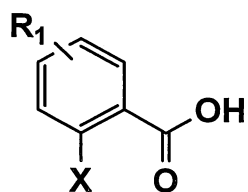
n là 0 hoặc 1; và

PG_1 là nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm: Boc (tert-butyloxycarbonyl), benzyl, tert-butyl, PMB (4-metoxymethyl), Fmoc (floenylmethoxycarbonyl), Ts (tosylat), MOM (metoxymetyl), THP (tetrahydropyranyl), TBDMS (tert-butyldimethylsilyl), và TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl).

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất có công thức 2 được điều chế qua các bước:

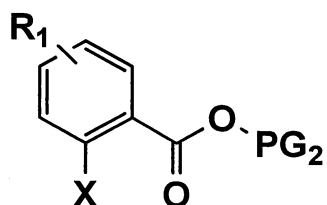
phản ứng của hợp chất có công thức 5:

(Công thức 5)



với sự có mặt của axit để tạo ra hợp chất có công thức 6:

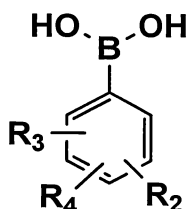
(Công thức 6)



là hợp chất mà có nhóm bảo vệ axit carboxylic được bổ sung;

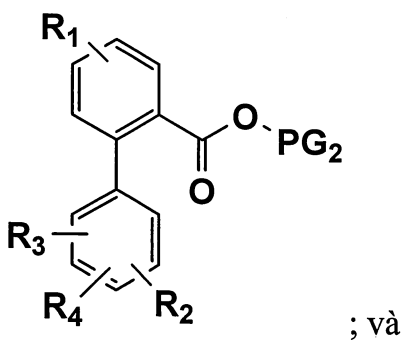
liên hợp hợp chất có công thức 6 với hợp chất có công thức 7:

(Công thức 7)



để tạo thành hợp chất có công thức 8:

(Công thức 8)



khử este hóa hợp chất có công thức 8 với sự có mặt của bazơ,

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C₁-C₆ được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C₁-C₆;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C₁-C₆ được thế hoặc không được thế, alkoxy C₁-C₆ được thế hoặc không được thế, hoặc -C(O) R_6 ;

R_5 là hydro hoặc alkyl C₁-C₆;

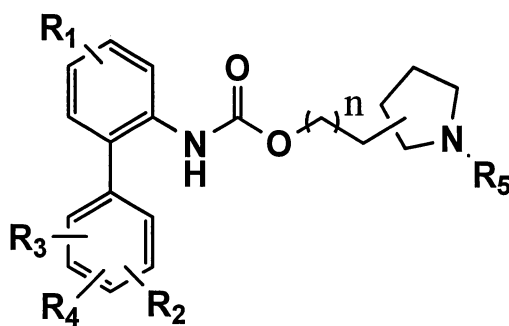
n là 0 hoặc 1;

X là halogen; và

PG_2 là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm: nhóm alkyl C₁-C₄, benzyl, PMB (4-metoxymethyl), THP (tetrahydropyranyl), TBDMS (tert-butyldimethylsilyl), và TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl).

9. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó:

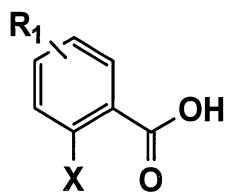
(Công thức 1)



phương pháp bao gồm các bước:

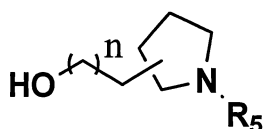
(a) phản ứng giữa hợp chất có công thức 5:

(Công thức 5)



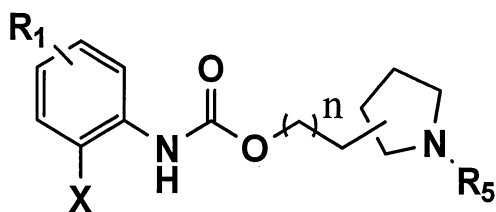
với hợp chất có công thức 3:

(Công thức 3)



với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat để tạo ra hợp chất có công thức 9:

(Công thức 9)



trong đó chất phản ứng tổng hợp carbamat là:

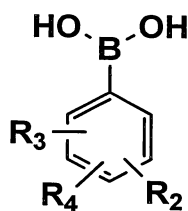
hỗn hợp của diphenylphosphoryl azit (DPPA) và trietylamin; hoặc

hỗn hợp của anhydrit propylphosphonic (T3P), trimetylsilyl azit (TMSN₃) và trietylamin; hoặc

hỗn hợp của natri azit (NaN₃), tetrabutylamoni bromua và kẽm (II) triflat; và

(b) liên hợp hợp chất có công thức 7:

(Công thức 7)



với hợp chất có công thức 9 để thu được hợp chất có công thức 1;

trong đó:

R_1 là hydro, halogen, hydroxy, được thế hoặc không được thế bằng alkyl C_1-C_6 , hoặc alkoxy C_1-C_6 ;

R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là hydro, halogen, được thế hoặc không được thế bằng amino, nitro, xyano, hydroxy, được thế hoặc không được thế bằng alkyl C_1-C_6 , được thế hoặc không được thế bằng alkoxy C_1-C_6 , hoặc $-C(O)R_6$;

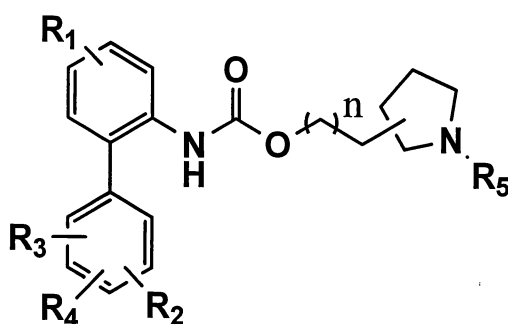
R_5 là hydro hoặc alkyl C_1-C_6 ;

n là 0 hoặc 1; và

X là halogen.

10. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó:

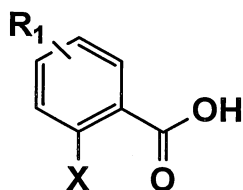
(Công thức 1)



phương pháp bao gồm các bước:

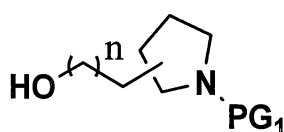
phản ứng giữa hợp chất có công thức 5:

(Công thức 5)



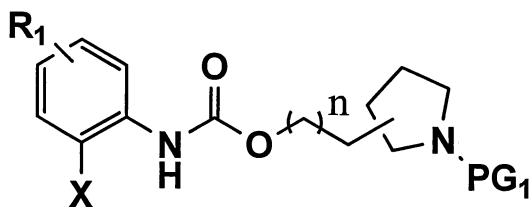
với hợp chất có công thức 3a:

(Công thức 3a)



với sự có mặt của chất phản ứng tổng hợp carbamat để tạo ra hợp chất có công thức 9a:

(Công thức 9a)



trong đó chất phản ứng tổng hợp carbamat là:

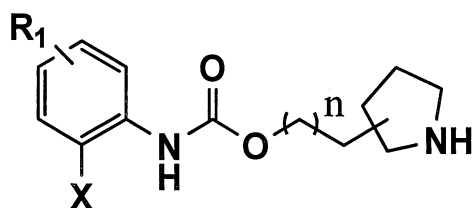
hỗn hợp của diphenylphosphoryl azit (DPPA) và trietylamin; hoặc

hỗn hợp của anhydrit propylphosphonic (T3P), trimetylsilyl azit (TMSN₃) và trietylamin; hoặc

hỗn hợp của natri azit (NaN₃), tetrabutylamoni bromua và kẽm (II) triflat;

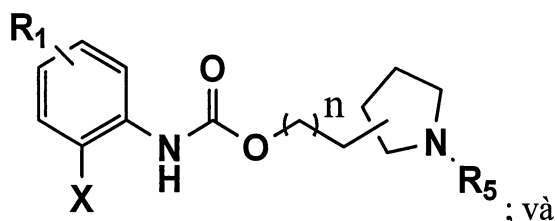
loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 9a để tạo ra hợp chất có công thức 9b:

(Công thức 9b)



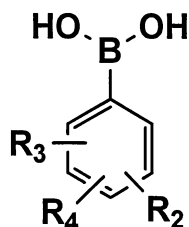
bổ sung nhóm thế R₅ vào hợp chất có công thức 9b để tạo ra hợp chất có công thức 9:

(Công thức 9)



liên hợp hợp chất có công thức 7:

(Công thức 7)



với hợp chất có công thức 9 để thu được hợp chất có công thức 1,

trong đó:

R₁ là hydro, halogen, hydroxy, alkyl C₁-C₆ được thế hoặc không được thế, hoặc alkoxy C₁-C₆;

R₂, R₃ và R₄ độc lập với nhau là hydro, halogen, amino được thế hoặc không được thế, nitro, xyano, hydroxy, alkyl C₁-C₆ được thế hoặc không được thế, alkoxy C₁-C₆ được thế hoặc không được thế, hoặc -C(O)R₆;

R_5 là hydro hoặc alkyl C_1-C_6 ;

n là 0 hoặc 1; và

X là halogen; và

PG_1 giống như được xác định trong điểm 7.

11. Dược phẩm chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất; và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.