



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 401/12; A61K 31/454; A61P 3/10 (13) B

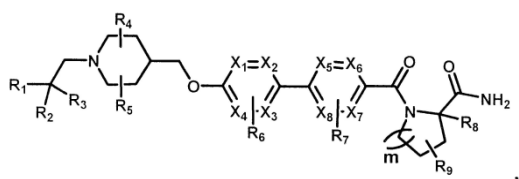


(21) 1-2016-02301 (22) 25/11/2014
(86) PCT/KR2014/011356 25/11/2014 (87) WO2015/080446A1 04/06/2015
(30) KR 10-2013-0144601 26/11/2013 KR
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/08/2016 341A
(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-756, Republic of Korea
(72) KIM, Yuntae (KR); LEE, ChangSik (KR); CHOI, DaeKyu (KR); KO, MooSung (KR); HAN, Younghue (KR); KIM, SoYoung (KR); MIN, JaeKi (KR); KIM, DoHoon (KR)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) DẪN XUẤT AMIT DÙNG LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ LIÊN KẾT VỚI PROTEIN G (GPR119) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57)

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amit, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó có công thức dưới đây; và dược phẩm chứa hợp chất này. Các dẫn xuất amit theo sáng chế, có tác dụng làm chất chủ vận thụ thể liên kết với protein G (GPR119) có thể được dùng để điều trị các rối loạn chuyển hóa, bao gồm bệnh đái tháo đường (cụ thể là bệnh đái tháo đường typ II) và các rối loạn liên quan.



trong đó, các biến có ý nghĩa như được nêu trong phần mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu dụng trong điều trị các rối loạn chuyển hóa, bao gồm bệnh đái tháo đường (typ I và II) và các rối loạn liên quan, được phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường là một rối loạn nghiêm trọng có ảnh hưởng ngày càng nhiều người trên thế giới. Theo dự đoán của Liên đoàn Bệnh đái tháo đường Quốc tế, tổng số lượng người mắc bệnh đái tháo đường trên thế giới sẽ là 380. 000. 000 (ba trăm tám mươi triệu) cho đến năm 2025. Tốc độ tấn công của bệnh đái tháo đường đang gia tăng cùng với xu hướng phát triển bệnh béo phì ở nhiều quốc gia. Ảnh hưởng nghiêm trọng của bệnh đái tháo đường bao gồm làm gia tăng nguy cơ mắc các bệnh đột quỵ, bệnh tim, suy thận, mù lòa và cắt cụt chi. Các rối loạn tim mạch chiếm nhiều hơn 70% nguyên nhân dẫn đầu của tất cả trường hợp tử vong ở người mắc bệnh đái tháo đường typ II(T2DM) [B. Pourcet et al. Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11, 379-401].

Bệnh đái tháo đường đặc trưng ở việc tiết insulin và/hoặc rối loạn đáp ứng với tín hiệu insulin ở các mô ngoại vi. Có hai loại bệnh đái tháo đường, đó là bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin và bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường là mắc bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin, được gọi là bệnh đái tháo đường typ II hoặc NIDDM. Do hậu quả nghiêm trọng của bệnh đái tháo đường, việc kiểm soát bệnh đái tháo đường là vô cùng cần thiết.

Việc điều trị NIDDM thường bắt đầu bằng việc giảm cân, ăn kiêng và chương trình tập luyện. Mặc dù các yếu tố này là đặc biệt quan trọng để giải quyết nguy cơ gia tăng mắc các rối loạn tim mạch liên quan đến bệnh đái tháo đường, nhưng chúng thường không có hiệu quả để kiểm soát chính bệnh đái tháo đường. Có nhiều thuốc hữu dụng để điều trị bệnh đái tháo đường, bao gồm insulin, metformin, sulfonylure, acarboza, thiazolidindion, chất tương tự GLP-1 và chất ức chế DPP IV. Tuy nhiên, một vài trong số các thuốc điều trị này gây ra vấn đề bao gồm nhiều hơn một bất lợi trong số tình trạng giảm đường huyết, tăng cân, các vấn đề về tiêu hóa và giảm độ đáp ứng với thuốc điều trị

theo thời gian.

Mặc dù nhiều thuốc để điều trị bệnh đái tháo đường thông qua các cơ chế khác nhau được phê chuẩn, nhiều thuốc vẫn đang trong quá trình kiểm định lâm sàng và vẫn có nhu cầu phát triển hợp chất mới để điều trị bệnh đái tháo đường. Gần đây, kết quả nghiên cứu chỉ ra quan sát rằng chức năng tế bào beta ở bệnh nhân đái tháo đường suy giảm theo thời gian bất chấp việc điều trị thành công hay thất bại bằng chế độ ăn kiêng, sulfonylure, metformin hoặc insulin đã được công bố [R. R. Holman Metabolism 2006, 55, S2-S5].

GPR119 là một protein gồm 335 axit amin được biểu hiện trong tế bào beta của đảo tụy [Z. -L. Chu et al. , Endocrinol. 2007, J 48, 2601-2609] và đường dạ dày-ruột [Z. -L. Chu et. al. , Endocrinol. 2008, 149, -2047}; Protein này thuộc họ thụ thể bắt cặp với protein G và một số ứng viên bao gồm oleoyletanolamit (OEA), N-oleoyldopamin và olvanil được đề xuất làm phối tử nội tại [H. A. Overton et al. Brit. J. Pharmacol. 2008, 153, S76-81].

Căn cứ vào nhiều nghiên cứu sử dụng dòng tế bào và động vật GPR119 có thể thực hiện một số chức năng nhất định trong quá trình tiết insulin phụ thuộc glucoza và hướng đích đến thụ thể GPR119 có thể có hiệu quả để điều trị bệnh đái tháo đường. Sự hoạt hóa thụ thể GPR119 bởi lisophosphatidilcholin thúc đẩy quá trình tiết phụ thuộc glucoza ở dòng tế bào beta của tụy ở chuột và việc tiết insulin có thể bị chặn bởi siARN đặc hiệu GPR119 [T. Soga et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005,326].

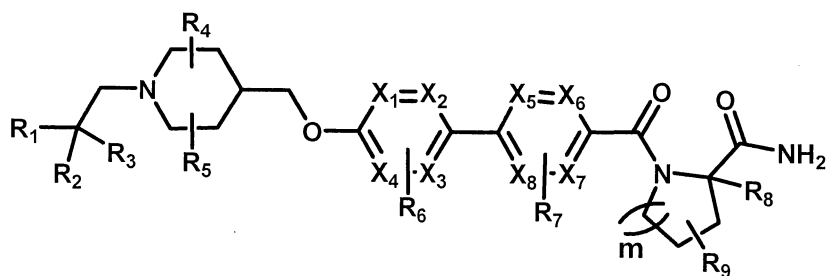
Do đó, chất hoạt hóa thụ thể GPR119 là cần thiết để điều trị các rối loạn, như bệnh đái tháo đường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất amit mới, các chất đồng phân lập thể của nó, muối được dụng của nó và phương pháp điều chế hợp chất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dẫn xuất amit mới có khả năng kiểm soát hoạt tính GPR119 có tác dụng phụ thấp, các chất đồng phân lập thể của nó, muối được dụng của nó và phương pháp điều chế hợp chất này.

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất dẫn xuất amit mới có công thức 1 sau, các chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

mỗi nhóm X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 và X_8 độc lập là C hoặc N;

R_1 là -F hoặc -alkyl được perfluor hóa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-C_{1-5}$ alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm $-C_{1-5}$ alkyl và C_{3-6} xycloalkyl có thể độc lập không được thế, hoặc được thế bằng halogen, -CN, $-OC_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkyl,

hoặc R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl (trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng halogen, $-OC_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkyl);

mỗi nhóm R_4 và R_5 độc lập là H, halogen hoặc $-C_{1-5}$ alkyl;

R_6 và R_7 mỗi nhóm độc lập là H, halogen, $-C_{1-5}$ alkyl hoặc -CN;

R_8 là H, $-C_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkylo CH_3 ;

R_9 là H, halogen hoặc OH; và

m là 1 hoặc 2.

Tốt hơn, sáng chế đề xuất dẫn xuất amit mới có công thức 1 nêu trên, các chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:

trong đó

R_1 là -F hoặc -alkyl được perfluor hóa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-C_{1-5}$ alkyl,

hoặc R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl (trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng halogen, $-OC_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkyl);

mỗi nhóm R_4 và R_5 độc lập là H;

mỗi nhóm R_6 và R_7 độc lập là H, halogen hoặc $-\text{CN}$;

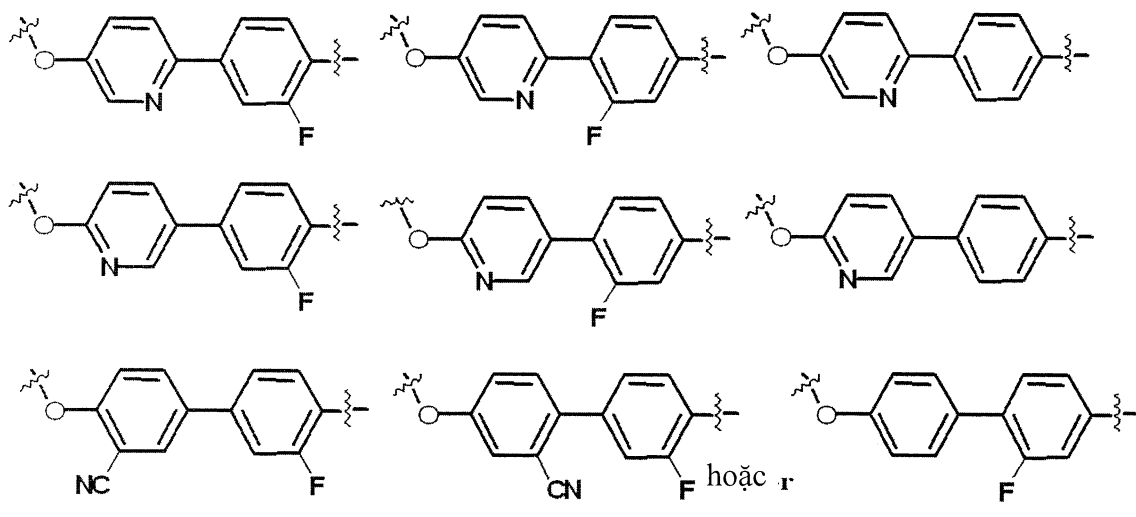
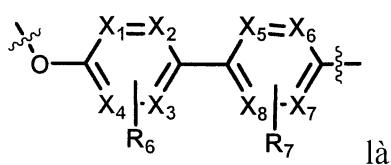
R_8 là H hoặc $-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$;

R_9 là H hoặc OH; và

m là 1.

Tốt hơn nữa, sáng chế đề xuất dẫn xuất amit mới có công thức 1 nêu trên, các chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:

trong đó



R_1 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{alkyl}$ được perflu hóa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$,

hoặc R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$ (trong đó $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$ có thể không được thế, hoặc được thế bằng halogen, $-\text{OC}_{1-5}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$);

mỗi nhóm R_4 và R_5 độc lập là H;

R_8 là H hoặc $-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$;

R_9 là H hoặc OH; và

m là 1.

Hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng thường là ở dạng muối được dùng của nó. Muối được dùng của nó bao gồm muối cộng bazơ và muối cộng axit được dùng, chẳng hạn, muối kim loại, như muối kim loại kiềm và kiềm thổ, muối amoni, muối cộng amin hữu cơ, muối cộng axit amin và muối sulfonat. Muối cộng axit bao gồm muối cộng axit vô cơ, như muối hydro clorua, muối axit sulfonic và muối axit phosphoric; và muối cộng axit hữu cơ, như alkyl sulfonat, aryl sulfonat, axetat, malat, fumarat, tartrat, xitrat và lactat. Ví dụ về các muối kim loại bao gồm muối kim loại kiềm, như muối lithi, muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ, như muối magie, muối canxi, muối nhôm và muối kẽm. Ví dụ về muối amoni bao gồm muối amoni và muối tetrametylamoni. Ví dụ về muối cộng amin hữu cơ bao gồm muối với morpholin và piperidin. Ví dụ về muối cộng axit amin bao gồm muối với glyxin, phenylalanin, axit glutamic và lysin. Ví dụ về muối sulfonat bao gồm mesylat, tosylat và muối của axit benzensulfonic.

Ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức 1 được ưu tiên theo sáng chế bao gồm:

Hợp chất 1148: (S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1191: (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1192: (2S,4S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1198: (2S,4S)-4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1199: (2S,4R)-4-hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1200: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1204: (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1205: (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1206: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1207: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1208: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1209: (2S,4S)-4-flo-1-(4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1210: (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1211: (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1220: (2S,3S)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1229: (2S,3S)-1-(2'-cyano-4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1235: (2S,3S)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1238: (S)-1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)pyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1239: (S)-1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1240: (2S,4R)-1-(2',3-diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1241: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1244: (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3,3'-diflobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1245: (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2'-flobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1249: (2S,3S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1253: (2S,3S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1255: (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1256: (2S,4R)-1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1257: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1258: (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1259: (S)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1261: (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1262: 1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1263: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1264: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1265: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1266: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1267: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1268: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1269: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1271: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1272: (2S,4R)-1-(3'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1276: (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1277: (2R,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1278: (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1279: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1280: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1281: (2S,4R)-4-hydroxy-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1286: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1287: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1288: (2S,4R)-1-(3'-xyano-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1290: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1291: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1292: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1294: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1295: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1297: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1299: (S)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1300: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1301: (S)-2-methyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1305: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1306: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1307: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1308: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1309: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1311: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1312: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1313: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1314: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1315: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1316: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1317: (2S,4R)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1318: (S)-1-(3-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-methylpyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1319: (S)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-methylpyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1320: (S)-2-methyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1321: (2R,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-fluobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1322: (2S,4R)-4-hydroxy-1-(4-(5-((1-(3,3,3-trifluo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1323: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-((1-(3,3,3-trifluo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1325: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1326: (2S,4R)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1327: (2S,4R)-4-hydroxy-2-methyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamid;

Hợp chất 1328: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrolidin-2-carboxamid; và

Hợp chất 1329: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit.

Ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức 1 được ưu tiên theo sáng chế bao gồm:

Hợp chất 1205: (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1207: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1279: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1280: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1290: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1291: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

Hợp chất 1323: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit; và

Hợp chất 1329: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa dẫn xuất amit có công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng của nó.

Tốt hơn là, chế phẩm được dùng để điều trị bệnh liên quan đến chất chủ vận GPR119.

Tốt hơn là, bệnh liên quan đến chất chủ vận GPR119 này là bệnh đái tháo đường và tốt hơn nữa là, bệnh đái tháo đường typ II.

Lợi ích của sáng chế

Sáng chế có thể tạo ra dẫn xuất amit mới, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó.

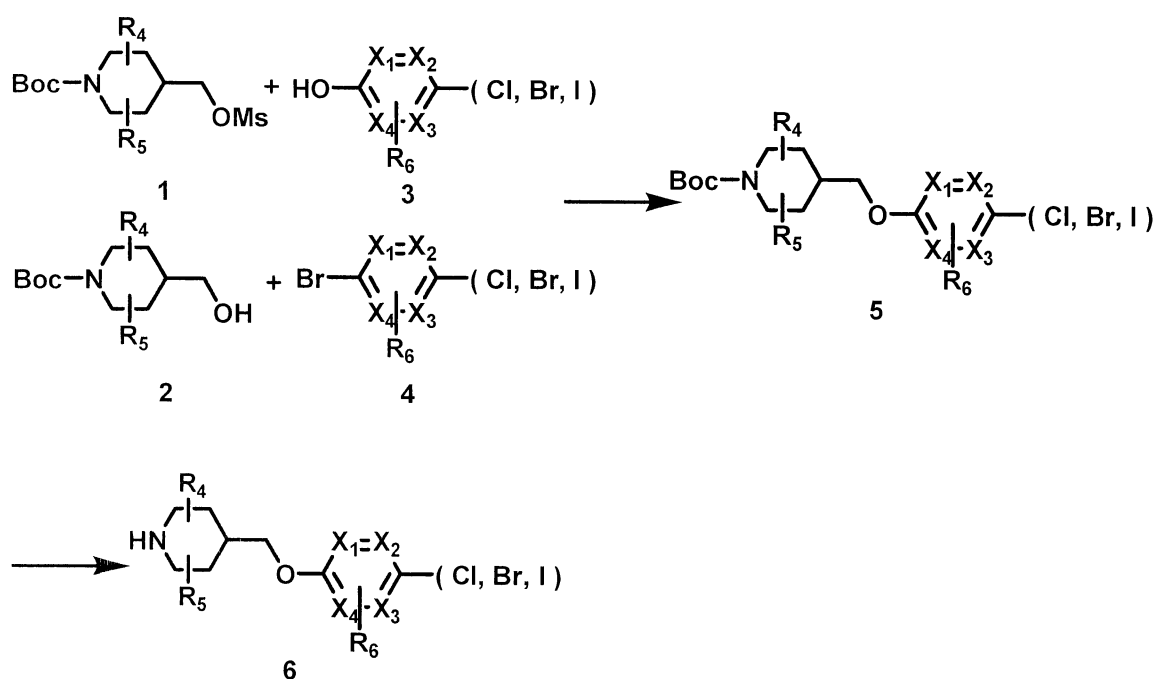
Ngoài ra, sáng chế có thể tạo ra dẫn xuất amit mới có khả năng kiểm soát hoạt tính của GPR119 có ít tác dụng phụ, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện độ hòa tan trong nước rất tốt và hoạt tính chống bệnh đái tháo đường tuyệt vời so với MBX-2982 của hãng Metabolex Inc. (WO2009014910) và GSK1292263 của hãng GSK Inc. (WO2008070692), các thuốc này đang được thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn II làm các chất hoạt hóa thụ thể GPR119, nhưng chúng có bất lợi là độ hòa tan trong nước thấp.

Mô tả chi tiết sáng chế

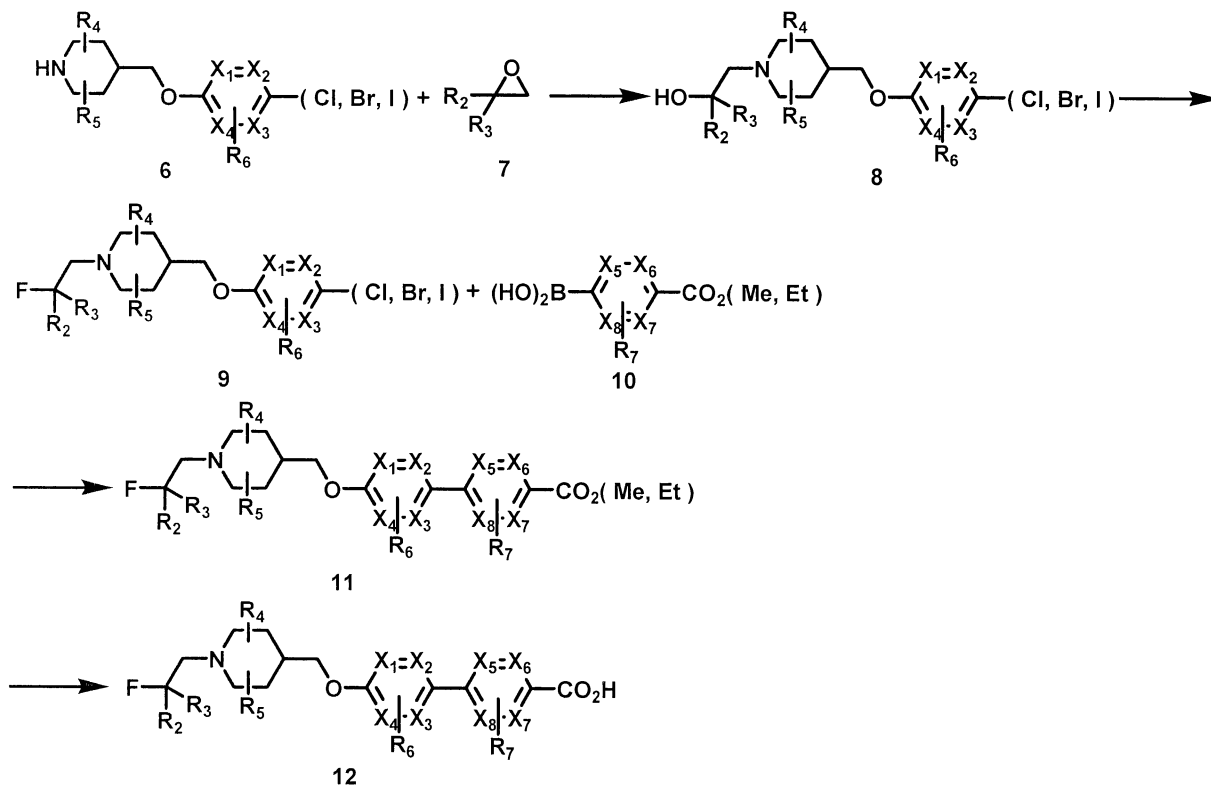
Sơ đồ tổng hợp

Sơ đồ phản ứng 1



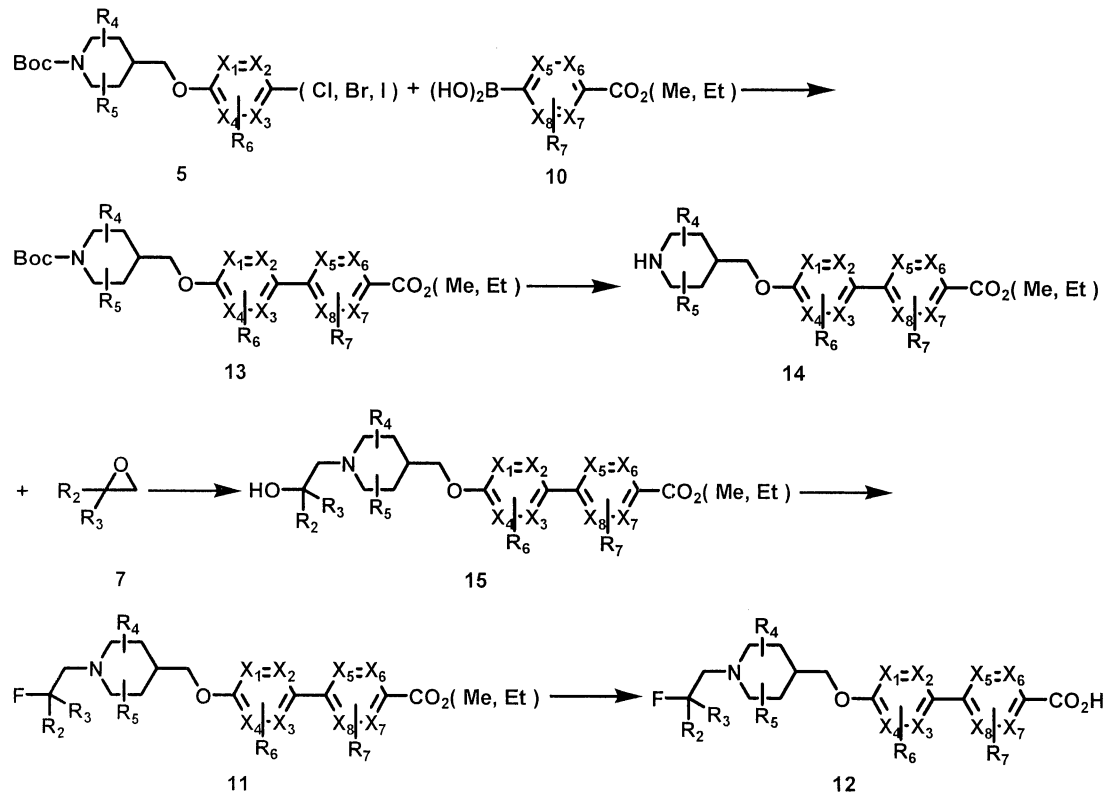
Hợp chất (5) có thể được tổng hợp bằng phản ứng thế của hợp chất (1) với hợp chất (3) hoặc bằng phản ứng thế của hợp chất (2) với hợp chất (4). Và sau đó, thông qua việc loại nhóm bảo vệ của hợp chất (5), hợp chất (6) có thể được tổng hợp.

Sơ đồ phản ứng 2



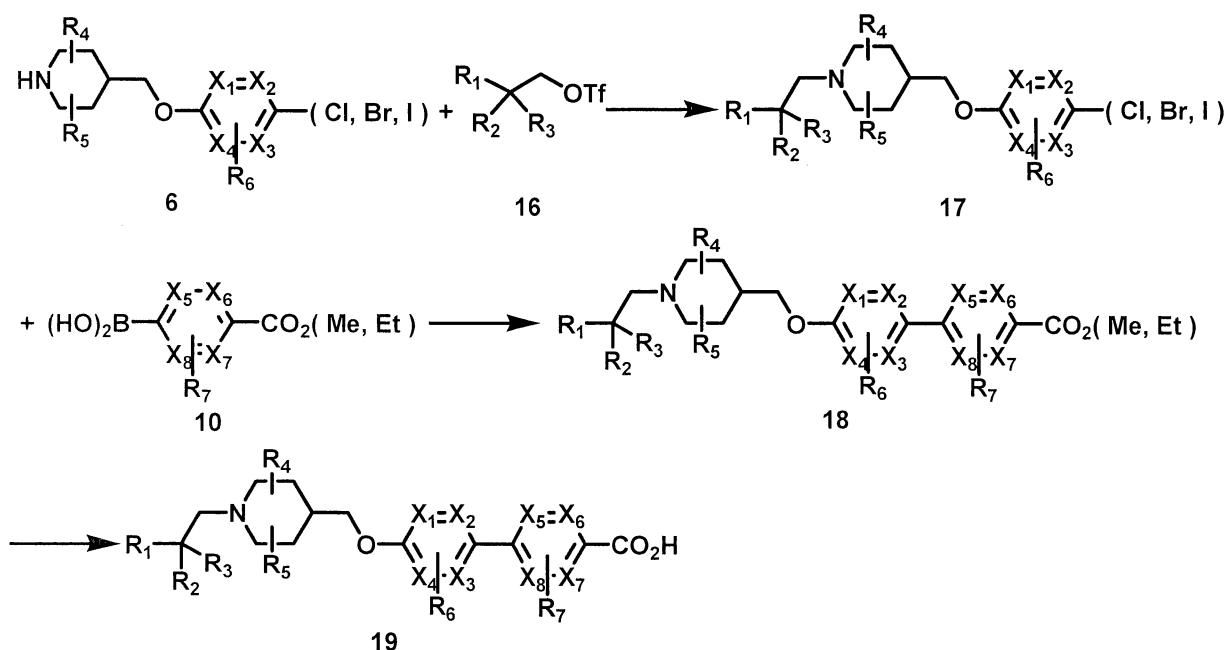
Hợp chất (6), hợp chất này có thể được tổng hợp trong sơ đồ phản ứng 1, được cho phản ứng với hợp chất oxiran (7) tạo ra hợp chất (8), nhóm hydroxyl của hợp chất này được thế bằng flo tạo ra hợp chất (9). Hợp chất (9) và hợp chất bo (10) được cho thực hiện phản ứng nối Suzuki tạo ra hợp chất (11), hợp chất này được thủy phân để tạo ra hợp chất (12).

Sơ đồ phản ứng 3



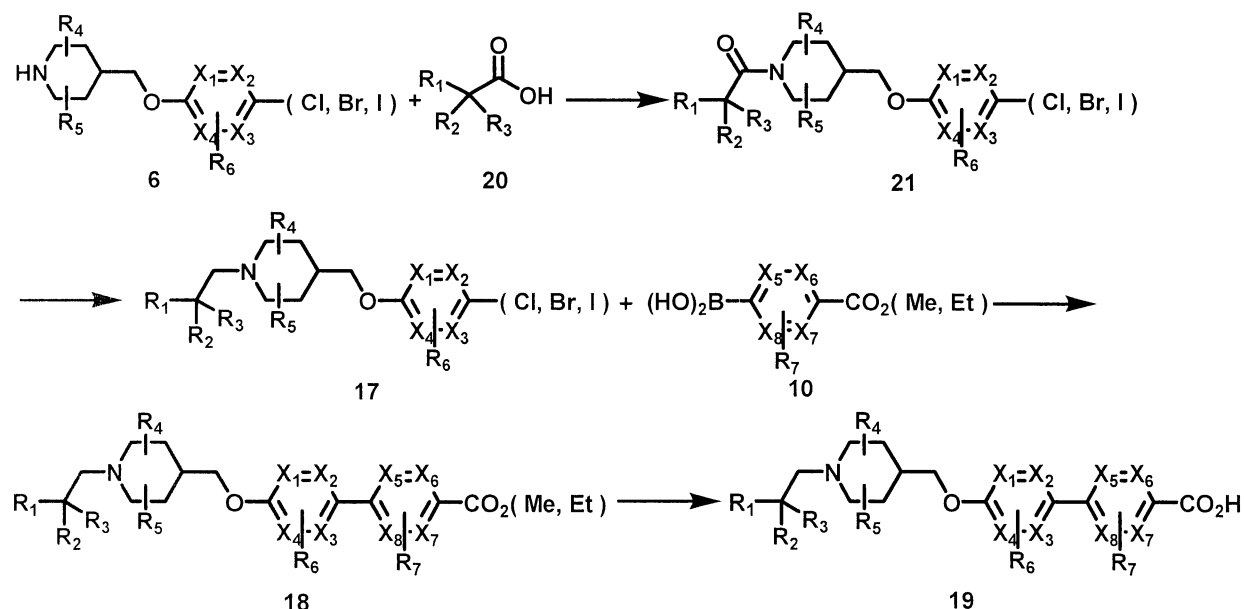
Hợp chất (5), hợp chất này có thể được tổng hợp trong sơ đồ phản ứng 1, được cho thực hiện phản ứng nối Suzuki với hợp chất bo (10) tạo ra hợp chất (13). Thông qua việc loại nhóm bảo vệ của hợp chất (13), hợp chất (14) có thể được tổng hợp. Hợp chất (14) được cho phản ứng với hợp chất (7) tạo ra hợp chất (15), nhóm hydroxyl của hợp chất này được thế bằng flo tạo ra hợp chất (11). Cuối cùng, hợp chất (11) được thủy phân để tạo ra hợp chất (12).

Sơ đồ phản ứng 4



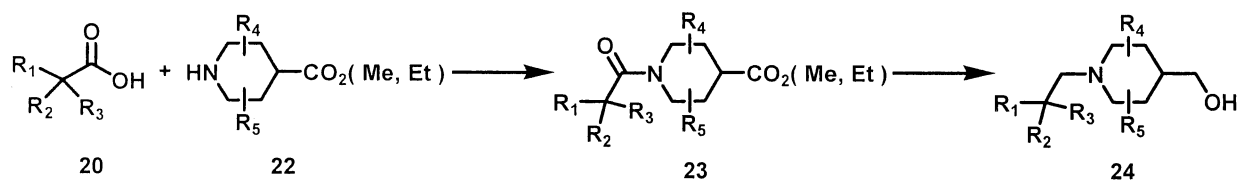
Hợp chất (6) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 1 được cho phản ứng với hợp chất triplat (16), nhờ đó tạo ra hợp chất (17). Hợp chất (17) được cho thực hiện phản ứng nối Suzuki với hợp chất axit boronic (10) tạo ra hợp chất (18), hợp chất này được thủy phân để tạo ra hợp chất (19).

Sơ đồ phản ứng 5



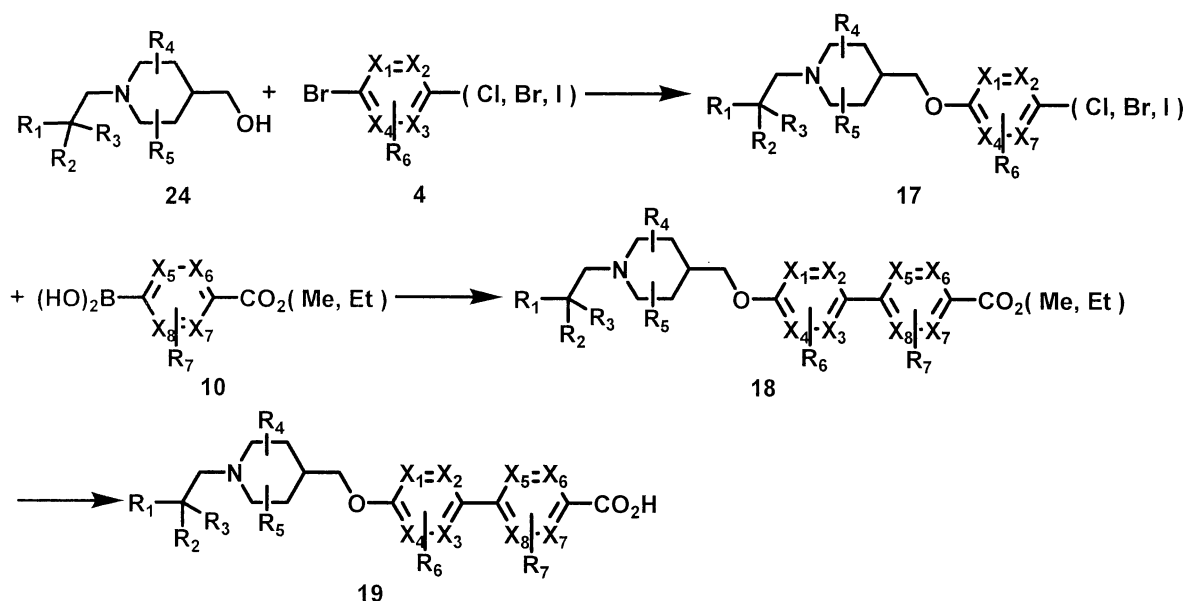
Hợp chất (6) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 1 được cho phản ứng với hợp chất (20) tạo ra liên kết amit, nhờ đó tạo ra hợp chất (21). Sau đó, hợp chất (21) bị khử tạo ra hợp chất (17). Hợp chất (17) được cho thực hiện phản ứng nối Suzuki với hợp chất axit boronic (10) tạo ra hợp chất (18), hợp chất này được thủy phân để tạo ra hợp chất (19).

Sơ đồ phản ứng 6



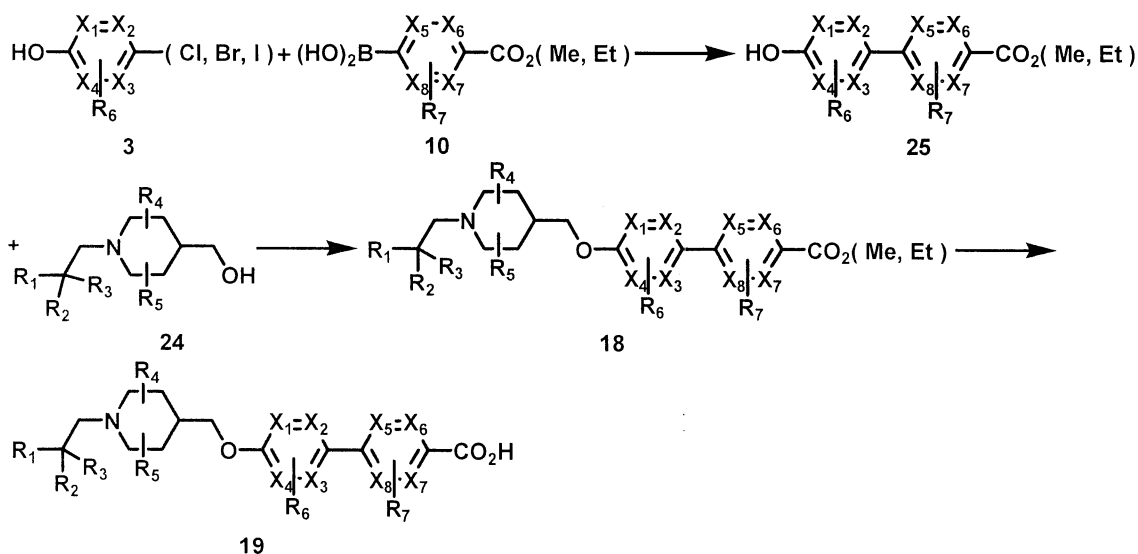
Hợp chất (20) được cho phản ứng với hợp chất (22) tạo ra liên kết amit và sau đó được khử nhờ đó tạo ra hợp chất (24).

Sơ đồ phản ứng 7



Hợp chất (24) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 6 được cho thực hiện phản ứng thế với hợp chất (4) tạo ra hợp chất (17). Hợp chất (17) được cho thực hiện phản ứng nối Suzuki với hợp chất axit boronic (10) tạo ra hợp chất (18), hợp chất này được thủy phân để tạo ra hợp chất (19).

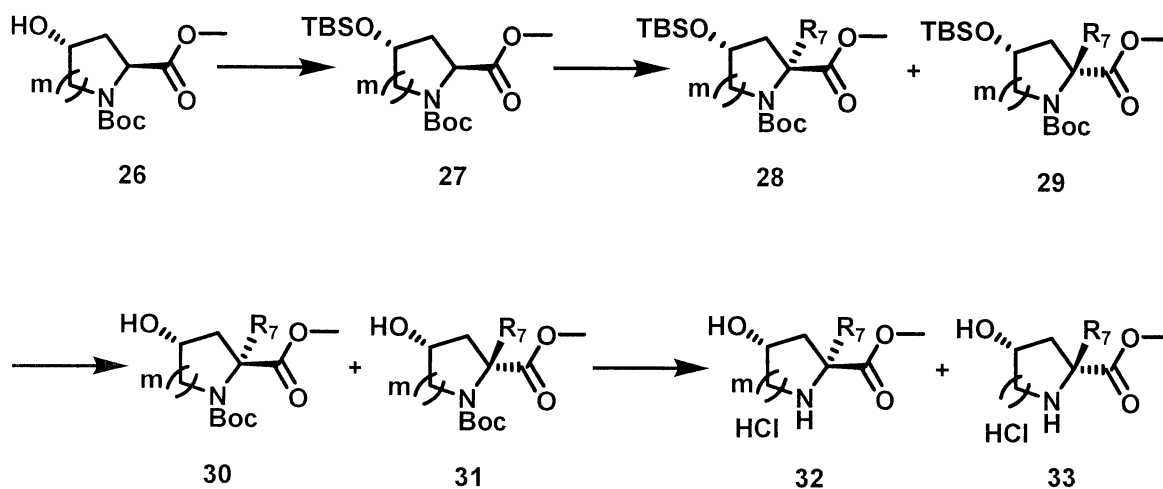
Sơ đồ phản ứng 8



Hợp chất (3) được cho thực hiện phản ứng nối Suzuki với hợp chất axit boronic

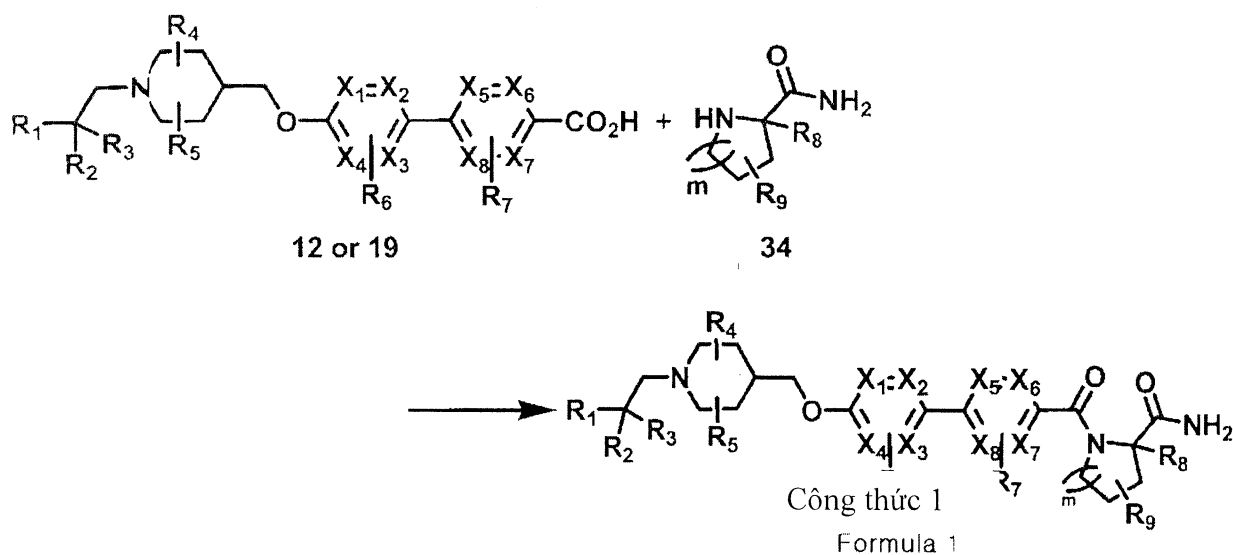
(10) tạo ra hợp chất (25). Hợp chất (25) được cho thực hiện phản ứng Mizunobu với hợp chất (24) tạo ra hợp chất (18), hợp chất này được thủy phân để tạo ra hợp chất (19).

Sơ đồ phản ứng 9



Nhóm bảo vệ được đưa vào nhóm hydroxyl của hợp chất (26) để tạo ra hợp chất (27), mà R₇ được đưa vào ở điều kiện kiềm mạnh tạo ra các hợp chất (28) và (29). Các nhóm bảo vệ gồm nhóm hydroxyl và amin bậc hai được loại bỏ tạo ra các hợp chất (32) và (33).

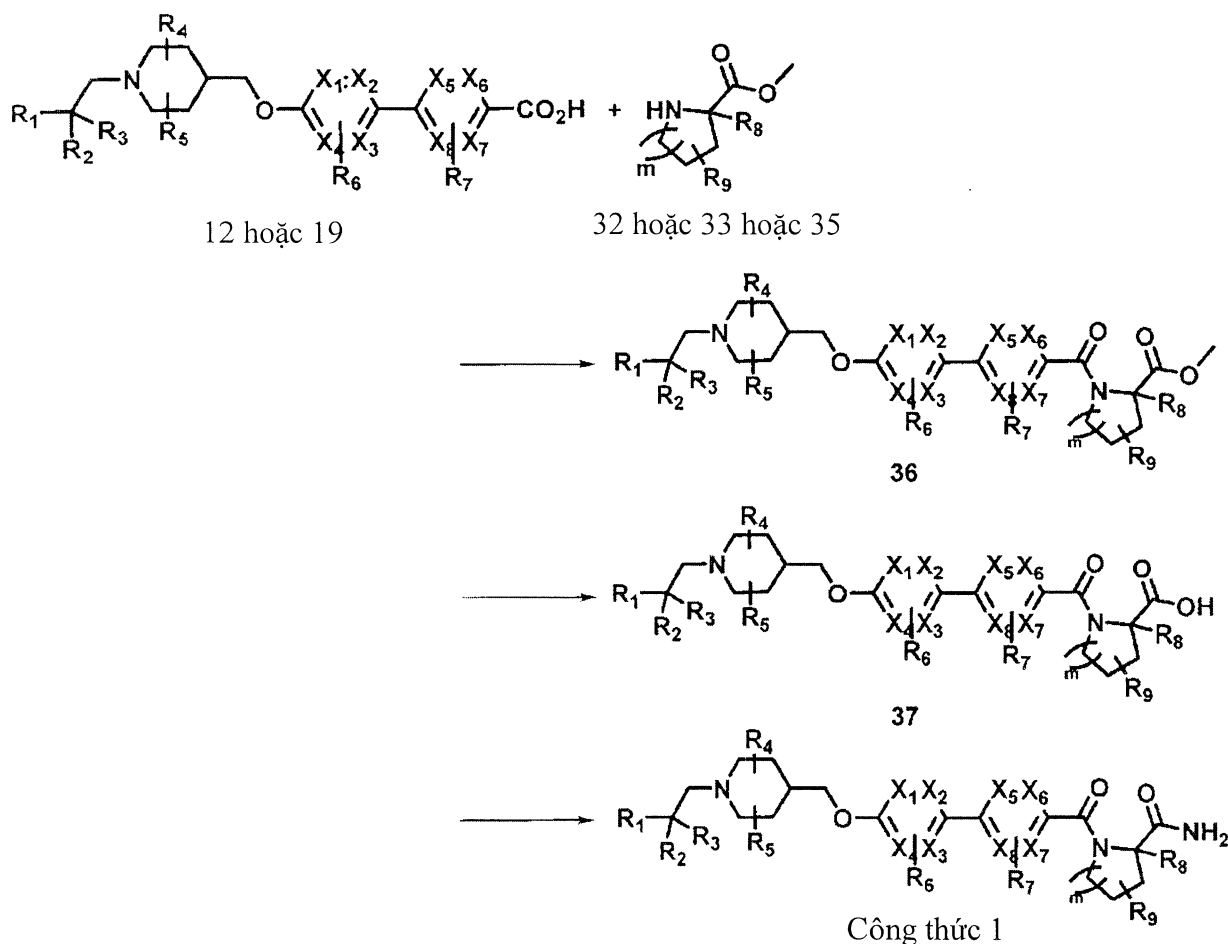
Sơ đồ phản ứng 10



Hợp chất (12) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 2 hoặc 3, hoặc hợp chất (19) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 4, 5, 7 hoặc 8 được cho phản ứng với hợp chất (34) tạo ra liên kết amit, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức 1. Nhờ các sơ đồ phản ứng trên đây, các hợp chất 1220, 1229, 1235, 1238, 1239, 1244, 1245, 1249, 1253, 1264, 1267, 1272, 1279, 1280, 1281, 1286, 1287, 1288, 1300, 1305, 1306, 1307, 1308, 1311, 1312,

1314, 1316, 1317, 1321, 1322 và 1323 có thể được tổng hợp.

Sơ đồ phản ứng 11



Hợp chất (12) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 2 hoặc 3, hoặc hợp chất (19) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 4, 5, 7 hoặc 8 được cho phản ứng với hợp chất (32), (33) hoặc (35) được điều chế trong sơ đồ phản ứng 9 tạo ra liên kết amit, nhờ đó tạo ra hợp chất (36). Nhờ phản ứng thủy phân hợp chất (36), hợp chất (37) được tổng hợp và sau đó tạo ra liên kết amit thu được hợp chất có công thức 1. Nhờ các sơ đồ phản ứng trên đây, các hợp chất 1148, 1191, 1192, 1198, 1199, 1200, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1240, 1241, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1261, 1262, 1263, 1265, 1266, 1268, 1269, 1271, 1276, 1277, 1278, 1290, 1291, 1292, 1294, 1295, 1297, 1299, 1301, 1309, 1313, 1315, 1318, 1319, 1320, 1325, 1326, 1327, 1328 và 1329 có thể được tổng hợp.

Các chữ viết tắt

Các chữ viết tắt và thuật ngữ sau đây có nghĩa được chỉ rõ trong toàn bộ bản mô tả:

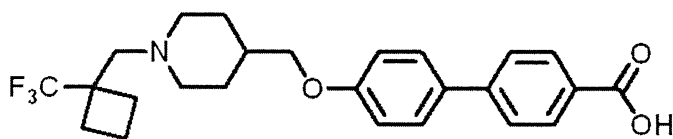
Ac = axetyl
 Boc = t-butoxycarbonyl
 Bu = butyl
 DAST = dietylaminosulfur triflorua
 DCM = MC = CH_2Cl_2 = diclometan = metylen clorua
 DIAD = diisopropyl azodicarboxylat
 DIPEA = N,N-diisopropyletylamin
 DME = dimetoxyetan
 DMF = N,N-dimetylformamit
 DMSO = dimetyl sulfoxit
 dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
 EDC = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit = EDCI
 Et = etyl
 EtOAc = etyl axetat = EA
 EtOH = etanol
 HATU = 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat
 HOBt = 1-hydroxybenzotriazol
 HX = H_x = hexan
 LAH = lithi nhôm hydrua
 m-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic
 Me = metyl
 MeCN = metyl xyanua = axetonitril = ACN
 MeOH = metanol
 MsCl = metansulfonyl clorua
 Pd(dbpf)Cl₂ = [1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
 Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
 PPh₃ = triphenylphosphin
 t- hoặc *tert*- = bậc ba
 TBAF = tetra-n-butylamoni florua
 TEA = trietylamin
 TFA - axit trifloaxetic
 THF = tetrahydrofuran

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết từ nhiều tài liệu tham khảo khác nhau. Sau đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng sơ đồ phản ứng.

1. Tổng hợp các chất trung gian

Tổng hợp chất trung gian 1: axit 4'-((1-((1-(triflormetyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat: 4-Piperidinmetanol (5,00g, 43,41mmol), (Boc)₂O (10,97mL, 47,75mmol) và TEA (7,22mL, 52,09mmol) được hòa tan trong DCM (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (9,30g, 99%, dầu màu vàng).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (9,30g, 43,19mmol), MsCl (3,70mL, 47,51mmol) và TEA (7,18mL, 51,83mmol) được hòa tan trong DCM (50mL) ở 0°C. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (11,80g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng,

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (6,60g, 22,49mmol), 4-bromophenol (3,89g, 22,49mmol) và Cs₂CO₃ (10,99g, 33,74mmol) được hòa tan trong axetonitril (50mL) ở 65°C. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng

ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ethyl axetat/hexan = 5% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (7,88g, 94%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp 4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua: tert-butyl 4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (7,88g, 21,28mmol) và HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 21,28mL, 85,12mmol) được hòa tan trong DCM (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (6,34g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp (4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-(triflometyl)xyclobutyl)metanon: 4-((4-Bromophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua (2,00g, 6,52mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (40mL) và sau đó EDC (2,50g, 13,05mmol), HOBt (1,76g, 13,05mmol), DIPEA (2,31mL, 13,05mmol), axit 1-(triflometyl)xyclobutan carboxylic (1,09g, 6,52mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan = 1/4) tạo ra chất rắn màu trắng (2,10g, 76%).

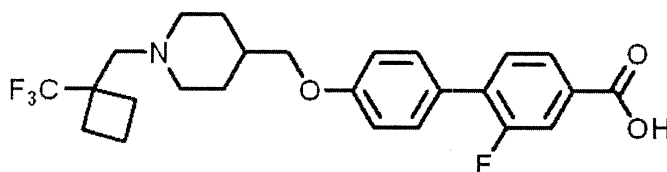
Bước 6: Tổng hợp 4-((4-bromophenoxy)metyl)-1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin: 4-((4-Bromophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-(triflometyl)xyclobutyl)metanon (0,81g, 1,93mmol) được hòa tan trong THF (10mL). Dung dịch phức Boran dimetyl sulfua 2,00M (4,83mL, 9,66mmol) trong THF được bổ sung vào đó và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan = 1/8) tạo ra chất rắn màu vàng (0,48g, 61%).

Bước 7: Tổng hợp metyl 4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-

yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(metoxycarbonyl)phenyl boronic (0,17g, 0,98mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,03g, 0,04mmol) và Cs₂CO₃ (0,64g, 1,96mmol), 1,4-dioxan (4mL)/nước (1mL) được bổ sung vào 4-((4-bromophenoxy)metyl)-1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin (0,40g, 0,98mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,35g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 8: Tổng hợp chất trung gian 1: Metyl 4'-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,35g, 0,75mmol) và LiOH (0,15g, 3,79mmol) được trộn trong THF (3mL)/metanol (1mL)/H₂O (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung LiOH·H₂O (lượng dư) và được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (20mL) vào dịch cô đặc này. Sau khi khuấy, thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,31g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 2: Axit 2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylic

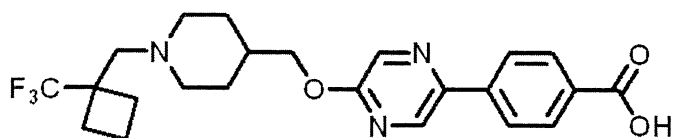


Bước 1: Tổng hợp metyl 2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-bromo-3-flobenzoic (0,45g, 2,30mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07g, 0,09mmol) và Cs₂CO₃ (1,25g, 3,84mmol), DME (9mL)/H₂O (3mL) được bổ sung vào 4-((4-bromophenoxy)metyl)-1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin (bước 6 của chất trung gian 1, 0,78g, 1,92mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng

sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/hexan = 0% đến 100%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,54g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 2: Metyl 2-flu-4'-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,54g, 1,13mmol) và LiOH·H₂O (0,23g, 5,68mmol) được hòa tan trong THF (8mL)/MeOH (8mL)/H₂O (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,50g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 3: Axit 4-(5-((1-((1-(Triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp etyl 1-(1-(triflometyl)xylobutancarbonyl)piperidin-4-carboxylat: Axit 1-(Triflometyl)xylobutancarboxylic (0,50g, 2,97mmol), etyl piperidin-4-carboxylat (0,51g, 3,27mmol), EDC (1,14g, 5,94mmol) và HOBt (0,80mg, 5,95mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (10mL). DIPEA (1,05mL, 5,95mmol) được bổ sung vào đó. Chúng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó, lớp hữu cơ được chiết từ hỗn hợp này. Lớp hữu cơ được chiết được làm khan bằng MgSO₄ và lọc. Tinh chế dịch lọc thu được bằng sắc ký cột silicagel (10-70% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất mong muốn (0,75g, 82%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp (1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methanol: Etyl 1-(1-(triflometyl)xylobutancarbonyl)piperidin-4-carboxylat (0,76g, 2,47mmol) được hòa tan trong THF khan (20mL). Ở 0°C, LAH (1,00M trong THF, 12,34mL, 12,34mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Chúng được phản ứng ở 50°C trong 10 giờ. Ở 0°C, MeOH được bổ sung vào đó từ từ nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó, lớp hữu cơ được chiết từ hỗn hợp này. Lớp hữu cơ được chiết được làm khan bằng MgSO₄, lọc và làm khô đủ, thu được hợp chất mong muốn (0,58g, 94%) dưới dạng dầu không màu.

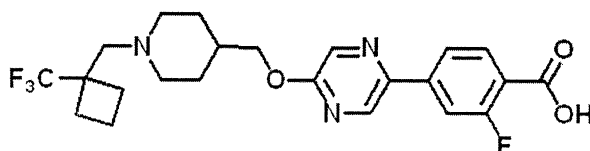
Bước 3: Tổng hợp 2-iodo-5-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-

yl)metoxy)pyrazin: (1-((1-(Triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metanol (0,88g, 3,50mmol) được hòa tan trong THF (30mL). Ở 0°C, NaH (0,13g, 5,25mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. 2-bromo-5-iodopyrazin (1,09g, 3,85mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở 55°C trong 10 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. (1,40g, 87%, dầu không màu).

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoat: 4-(metoxycarbonyl)phenylaxit boronic (0,15g, 0,85mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (15mg, 0,02mmol) và Cs₂CO₃ (0,74mg, 2,31mmol), 1,4-dioxan (10mL)/nước (5mL) được bổ sung vào 2-iodo-5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin (0,35g, 0,77mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 45 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; EtOAc/hexan = 5% đến 25%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp chất trung gian 3: Metyl 4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoat (0,21g, 0,45mmol) và LiOH·H₂O (38mg, 0,91mmol) được hòa tan trong THF (10mL)/nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước HCl 1,00M (10mL) vào dịch cô này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,20g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

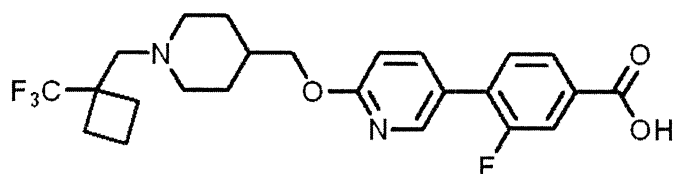
Tổng hợp chất trung gian 4: Axit 2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp ethyl 2-flu-4-(5-(((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-fluophenyl boronic (0,18g, 0,85mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (15mg, 0,02mmol) và Cs₂CO₃ (0,74g, 2,31mmol), 1,4-dioxan (10mL)/nước (5mL) được bổ sung vào 2-iodo-5-(((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin (bước 3 của chất trung gian 3, 0,35g, 0,77mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 45 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; EtOAc/hexan = 5% đến 25%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 4: Ethyl 2-flu-4-(5-(((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoat (0,30g, 0,61mmol) và LiOH·H₂O (51mg, 1,21mmol) được hòa tan trong THF (10mL)/nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (10mL) vào dung dịch cô đặc này và khuấy Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,28g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 5: Axit 3-flu-4-(6-(((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoic



Bước 1. tert-butyl 4-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)methylpiperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (bước 1 của chất trung gian 1, 2,00g, 9,29mmol) và NaH (60%, 0,55g, 13,93mmol) được trộn trong DMF (100mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung 2,5-dibromopyridin (2,42g, 10,21mmol) và được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Bổ sung nước (200mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (3,00g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-2-(piperidin-4-ylmetoxy)pyridin hydroclorua: tert-butyl 4-((5-bromopyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (3,00g, 8,08mmol) và HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 10,10mL, 40,40mmol) được trộn trong etyl axetat (200mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Và sau đó, thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,00g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp (4-((5-bromopyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-(triflometyl)xyclobutyl)metanon: 5-Bromo-2-(piperidin-4-ylmetoxy)pyridin hydroclorua (2,00g, 6,50mmol), axit 1-(triflometyl)xyclobutancarboxylic (2,18g, 13,00mmol), HATU (4,94g, 13,00mmol) và DIPEA (5,67mL, 32,50mmol) được trộn trong DMF (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (2,54g, 92%) dưới dạng dầu màu vàng.

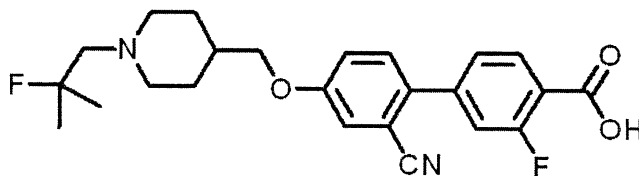
Bước 4: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin: (4-((5-Bromopyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)(1-(triflometyl)xyclobutyl)metanon (2,54g, 6,03mmol) và boran dimetyl sulfua (dung dịch 2,00M trong THF, 15,07mL, 30,14mmol) được trộn với tetrahydrofuran (150mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C từ từ. Ở cùng nhiệt độ này, MeOH được bổ sung vào đó từ từ nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,07g, 43%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp etyl 2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,26g, 1,22mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,04g, 0,06mmol) và Cs₂CO₃ (0,80g, 2,45mmol), 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL) được bổ sung vào 5-bromo-2-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin (0,50g, 1,22mmol). Hỗn

hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,43g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp chất trung gian 5: Ethyl 2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoat (0,43g, 0,87mmol) và LiOH·H₂O (0,18g, 4,34mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (9mL)/metanol (3mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch HCl 1N trong nước (10mL) được bổ sung vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,35g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 6: Axit 2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-bromo-3-xyanophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (bước 2 của chất trung gian 1, 2,00g, 6,81mmol), 2-bromo-5-hydroxybenzonitril (1,35g, 6,87mmol) và K₂CO₃ (1,88 g, 13,63 mmol) được hòa tan trong DMF (50 mL) ở 80°C. dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; EtOAc/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,90g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)benzonitril hydroclorua: tert-butyl 4-((4-bromo-3-xyanophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (1,90g, 4,80mmol) và dung dịch HCl/1,4-dioxan 4,00M (6,00mL, 24,03mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂

(15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 2 giờ. Và sau đó, thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (1,52g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

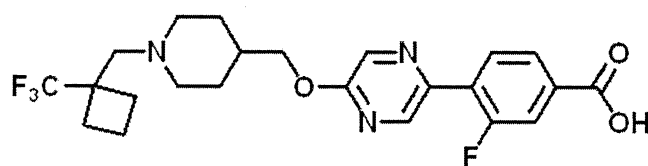
Bước 3: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 2,2-dimethyl oxiran (4,61mL, 51,86mmol) và K_2CO_3 (3,58g, 25,93mmol), EtOH (8mL)/ H_2O (2mL) được bổ sung vào 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)benzonitril hydroclorua (1,72g, 5,18mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở $110^\circ C$ trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,70g, 89%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 2-Bromo-5-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (1,70g, 4,62mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (20mL). Ở $0^\circ C$, DAST (0,72mL, 5,55mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; EtOAc/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,10g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: tổng hợp ethyl 2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,17g, 0,97mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,03g, 0,04mmol) và Cs_2CO_3 (0,52g, 1,62mmol), DME (4mL)/ H_2O (1mL) được bổ sung vào 2-bromo-5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (0,30g, 0,81mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở $110^\circ C$ trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; EtOAc/hexan = 0% đến 40%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,16g, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp chất trung gian 6: Ethyl 2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,16g, 0,35mmol) và LiOH·H₂O (0,07g, 1,75mmol) được hòa tan trong THF (8mL)/MeOH (8mL)/H₂O (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (15mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

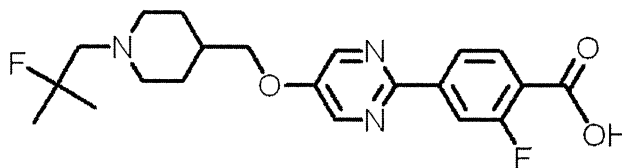
Tổng hợp chất trung gian 7: Axit 3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoat: 2-flo-4-(methoxycarbonyl)phenylaxit boronic (0,17g, 0,85mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (15mg, 0,02mmol) và Cs₂CO₃ (0,75g, 2,31mmol), 1,4-dioxan (10mL)/nước (5mL) được bổ sung vào 2-iodo-5-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin (bước 3 của chất trung gian 3, 0,35g, 0,77mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 45 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; EtOAc/hexan = 5% đến 25%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 7: Metyl 3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoat (0,21g, 0,44mmol) và LiOH·H₂O (37mg, 0,87mmol) được hòa tan trong THF (10mL)/nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước HCl 1,00M (10mL) vào dịch cô này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,20g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 8: Axit 2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((2-clopyrimidin-5-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (bước 2 của chất trung gian 1, 2,00g, 6,82mmol) được hòa tan trong DMF (80mL). K_2CO_3 (3,33g, 10,23mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 5 phút. 2-clopyrimidin-5-ol (890mg, 6,82mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan= 30% ~ 70%) tạo ra chất rắn màu trắng (2,10g, 94%).

Bước 2: Tổng hợp 2-clo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin hydroclorua: tert-butyl 4-((2-clopyrimidin-5-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (2,10g, 6,41mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (50mL). HCl 4M trong 1,4-dioxan (32,03mL, 128,12mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, thu được chất rắn màu trắng (1,50g, 88%).

Bước 3: Tổng hợp 1-(4-((2-clopyrimidin-5-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol: 2-clo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin hydroclorua (1,50g, 5,68mmol), 2,2-dimetyloxiran (5,06mL, 56,79mmol), K_2CO_3 (392mg, 2,84mmol) được hòa tan trong EtOH (5mL) và H_2O (5mL). Bằng bức xạ vi sóng, dung dịch được đun nóng ở 110°C trong 15 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn màu trắng thu được (1,70g, 99%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

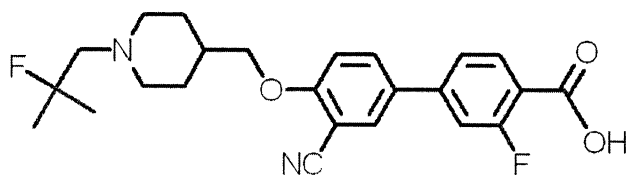
Bước 4: Tổng hợp 2-clo-5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin: 1-(4-((2-clopyrimidin-5-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (1,10g, 3,66mmol) được trộn trong diclometan (20mL) ở 0°C, hỗn hợp

này được bổ sung DAST (0,57mL, 4,40mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,90g, 81%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Tổng hợp ethyl 2-flu-4-(5-((1-(2-flu-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-fluophenyl boronic (0,69g, 3,28mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,19g, 0,29mmol) và Cs_2CO_3 (1,94g, 5,96mmol), dimetoxietan (8mL)/nước (2mL) được bổ sung vào 2-clo-5-((1-(2-flu-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin (0,90g, 2,98mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; ethyl axetat/hexan = 5% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,88g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp chất trung gian 8: Ethyl 2-flu-4-(5-((1-(2-flu-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoat (0,88g, 2,03mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,42g, 10,15mmol) được trộn trong THF/MeOH (1:1) (16mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 2M trong nước (10mL) và nước (30mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,70g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 9: Axit 3'-xyano-3-flu-4'-((1-(2-flu-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-bromo-2-xyanophenoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (bước 2 của

chất trung gian 1, 0,80g, 2,73mmol) được hòa tan trong ACN (80mL). Ở nhiệt độ trong phòng, 5-bromo-2-hydroxybenzonitril (0,54g, 2,73mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 5 phút. Cs_2CO_3 (1,33g, 4,09mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; EtOAc/hexan = 30% ~ 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,65g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-2-(piperidin-4-ylmethoxy)benzonitril hydroxyclorea: tert-butyl 4-((4-bromo-2-cyano-phenoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (0,65mg, 1,66mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch HCl/1,4-dioxan 4M (414 μL , 1,66mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Và sau đó, thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,54g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 2,2-dimethyl oxiran (1,45mL, 16,3mmol) và K_2CO_3 (0,11g, 0,81mmol), EtOH (5mL)/ H_2O (5mL) được bổ sung vào 5-bromo-2-(piperidin-4-ylmethoxy)benzonitril hydroxyclorea (0,54g, 1,63mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được, chất rắn màu trắng (0,44g, 73%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

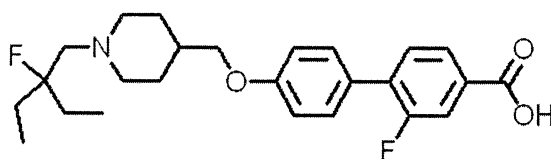
Bước 4: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 5-Bromo-2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (0,44g, 1,20mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10mL). Ở 0°C, DAST (158,00 μL , 1,20mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO₂, lõi 12g; EtOAc/hexan = 30% ~ 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp ethyl 3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,16g, 0,76mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,056g, 0,07mmol) và Cs₂CO₃ (0,44g, 1,38mmol), nước (2mL)/DME (6mL) được bổ sung vào 5-bromo-2-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzonitril (0,25g, 0,69mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 15 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan = 30% ~ 70%) tạo ra chất rắn màu trắng (0,20g, 65%).

Bước 6: Tổng hợp chất trung gian 9: Ethyl 3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,20g, 0,45mmol) được hòa tan trong THF (10mL) và nước (5mL). Ở nhiệt độ trong phòng, LiOH·H₂O (0,09g, 2,25mmol) được bổ sung từ từ vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được chất rắn màu trắng (0,12g, 62%).

Tổng hợp chất trung gian 10: Axit 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp 2,2-dietyloxiran: 3-Metylenpentan (24,63mL, 201,99mmol) và mCPBA (55,75g, 323,19mmol) được hòa tan trong DCM (300mL) ở 0°C. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch nước Na₂SO₃ vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (20,00g, 97%, dầu không màu).

Bước 2: Tổng hợp 3-((4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol: 2,2-dietyloxiran (bước 1 của chất trung gian 10, 4,08g, 40,76mmol) và K_2CO_3 (2,05g, 16,30mmol), etanol (8mL)/nước (2mL) được bổ sung vào 4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua (bước 4 của chất trung gian 1, 2,50g, 8,15mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 15 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,98g, 98%, chất rắn màu đỏ).

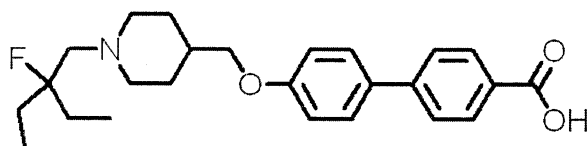
Bước 3: Tổng hợp 4-((4-bromophenoxy)metyl)-1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin: 3-((4-((4-bromophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol (2,98g, 8,04mmol) được trộn trong diclometan (10mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung DAST (1,26mL, 9,65mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,70g, 90%, chất rắn màu đỏ).

Bước 4: Tổng hợp metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenyl-4-carboxylat: Axit 2-flo-4-(metoxycarbonyl)phenyl boronic (0,57g, 2,90mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,07g, 0,12mmol) và Cs_2CO_3 (1,57g, 4,83mmol), dimetoxietan (8mL)/nước (2mL) được bổ sung vào 4-((4-bromophenoxy)metyl)-1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin (0,90g, 2,41mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,31g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp chất trung gian 10: Metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenyl-4-carboxylat (0,31g, 0,70mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (0,14g, 3,53mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (16mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong

điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (15mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,20g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

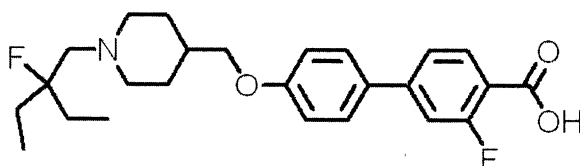
Tổng hợp chất trung gian 11: Axit 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp methyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(Metoxycarbonyl)phenyl boronic (0,522g, 2,901mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,07g, 0,12mmol) và Cs₂CO₃ (1,57g, 4,83mmol), dimethoxyetan (8mL)/nước (2mL) được bổ sung vào 4-((4-bromophenoxy)methyl)-1-(2-metyl-2-flobutyl)piperidin (bước 3 của chất trung gian 10, 0,90g, 2,41mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 11: Metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,21g, 0,50mmol) và LiOH·H₂O (0,10g, 2,51mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (16mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (15mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,20g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

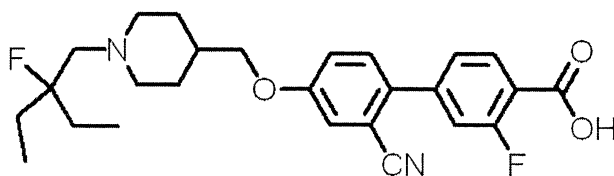
Tổng hợp chất trung gian 12: Axit 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp methyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,56g, 2,65mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,08g, 0,12mmol) và Cs_2CO_3 (1,57g, 4,83mmol), dimetoxietan (8mL)/nước (2mL) được bổ sung vào 4-((4-bromophenoxy)methyl)-1-(2-metyl-2-flobutyl)piperidin (bước 3 của chất trung gian 10, 0,90g, 2,41mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,35g, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 12: Metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,35g, 0,76mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,16g, 3,80mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (16mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (15mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,26g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 13: Axit 2'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 2,2-dietyloxiran (3,02 g, 30,15 mmol) và K_2CO_3 (1,25 g, 9,04 mmol), etanol (8 mL)/nước (2 mL) được bổ sung vào 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)benzonitril hydroclorua (bước 2 của chất trung gian 6, 2,00g, 6,03mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan

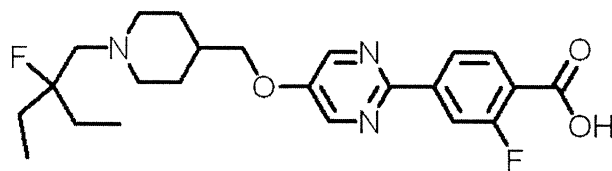
bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,20g, 92%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 2-Bromo-5-((1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (2,20g, 6,63mmol) được trộn trong diclometan (20mL) ở 0°C . Hỗn hợp này được bổ sung DAST (1,043mL, 7,960mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,79g, 30%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp etyl 2'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,50 g, 2,38 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,07 g, 0,09 mmol) và Cs_2CO_3 (1,29 g, 3,97 mmol), 1,4-dioxan (8 mL)/nước (2 mL) được bổ sung vào 2-bromo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (0,79g, 1,98mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,73g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 13: Etyl 2'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylat (0,75g, 1,56mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,32g, 7,82mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (16mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (10mL) và nước (50mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,71g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 14: Axit 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic



Bước 1: Tổng hợp 3-((4-((2-clopyrimidin-5-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)methoxy)pentan-3-ol: 2-clo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin hydroclorua (bước 2 của chất trung gian 8, 2,00g, 7,57mmol), 2,2-dietyloxiran (3,79g, 37,85mmol) và K_2CO_3 (2,09g, 15,14mmol) được trộn với etanol(12mL)/nước(3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở $110^\circ C$ trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,40g, 96%, chất rắn màu vàng).

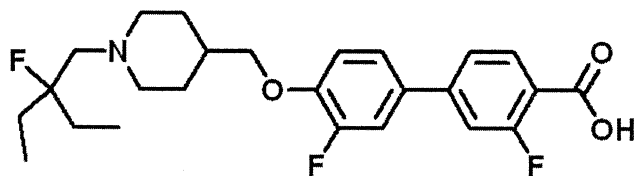
Bước 2: Tổng hợp 2-clo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin: 3-((4-((2-clopyrimidin-5-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)methoxy)pentan-3-ol (2,40g, 7,32mmol) được hòa tan trong diclometan(20mL) ở $0^\circ C$. Bổ sung DAST (1,15mL, 8,78mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Và sau đó, bổ sung natri bicarbonat vào hỗn hợp phản ứng này ở $0^\circ C$, sau đó khuấy trong 20 phút nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,71g, 70%, dầu màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp etyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoat: 2-clo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin (1,71g, 5,18mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (1,64g, 7,77mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,42g, 0,51mmol) và Cs_2CO_3 (3,37g, 10,36mmol) được trộn với 1,4-dioxan(12mL)/nước(3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở $110^\circ C$ trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô

trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,29g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 14: Etyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoat (1,29g, 2,97mmol) và LiOH (0,35g, 14,87mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol(8mL)/nước(2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (10mL) và nước (60mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (1,24g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 15: Axit 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3,3'-diflobiphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-bromo-3-flophenoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (bước 2 của chất trung gian 1, 3,00g, 10,22mmol), 4-bromo-3-flophenol (2,14g, 11,24mmol) và Cs_2CO_3 (4,33g, 13,29mmol) được trộn trong axetonitril (14mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được đun nóng có hồi lưu trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (3,97 g, 100%, dầu không màu).

Bước 2: Tổng hợp 4-((4-bromo-3-flophenoxy)methyl)piperidin hydroclorua: tert-butyl 4-((4-bromo-3-flophenoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (3,95g, 10,17mmol) được hòa tan trong diclometan (12mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 2,79mL, 11,19mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (3,20g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

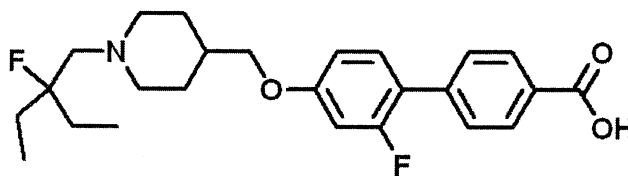
Bước 3: Tổng hợp 3-((4-((4-bromo-3-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol: 4-((4-Bromo-3-flophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua (2,00g, 6,16mmol), 2,2-dietyloxiran (3,08g, 30,80mmol) và K_2CO_3 (1,70g, 12,32mmol) được trộn với etanol (6mL)/nước (3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,20g, 92%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Tổng hợp 4-((4-bromo-2-flophenoxy)metyl)-1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin: 3-((4-((4-Bromo-3-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol (2,20g, 5,66mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) ở 0°C. Bổ sung DAST (1,18g, 7,36mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 10% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,10g, 49%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3,3'-diflobiphenyl-4-carboxylat: 4-((4-Bromo-2-flophenoxy)metyl)-1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin (0,54g, 1,38mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,35g, 1,66mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,05g, 0,06mmol) và Na_2CO_3 (0,22g, 2,07mmol) được trộn với 1,2-dimetoxyetan (6mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 15% đến 25%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,39g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp chất trung gian 15: Metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3,3'-diflobiphenyl-4-carboxylat (0,39g, 0,84mmol) và LiOH·H₂O (0,07g, 1,68mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol (3mL)/nước(2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 8 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ HCl vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,36g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 16: Axit 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2'-flobiphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-bromo-2-flophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (bước 2 của chất trung gian 1, 3,00g, 10,22mmol), 4-bromo-2-flophenol (2,14g, 11,24mmol) và Cs₂CO₃ (4,33g, 13,29mmol) được trộn trong axetonitril (14mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được đun nóng có hồi lưu trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (3,95 g, 99%, dầu không màu).

Bước 2: Tổng hợp 4-((4-bromo-2-flophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua: tert-butyl 4-((4-bromo-2-flophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat(3,90g, 10,04mmol) được hòa tan trong diclometan(12mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 2,76mL, 11,04mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (3,20g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 3-((4-((4-bromo-2-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol: 4-((4-Bromo-2-flophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua (2,00g, 6,16mmol), 2,2-dietyloxiran (3,08g, 30,80mmol) và K₂CO₃ (1,70g, 12,32mmol) được

trộn với etanol (6mL)/nước (3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,15 g, 89%, chất rắn màu trắng).

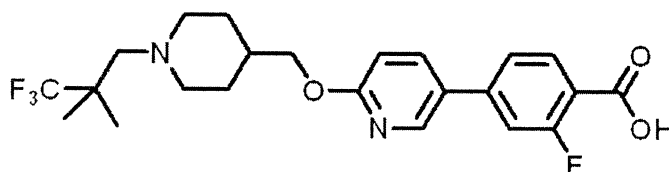
Bước 4: Tổng hợp 4-((4-bromo-3-flophenoxymetyl)-1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin: 3-((4-((4-Bromo-3-flophenoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol (2,15g, 5,53mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) ở 0°C. Bổ sung DAST (1,16g, 7,19mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,95g, 44%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2'-flobiphenyl-4-carboxylat: 4-((4-Bromo-3-flophenoxymetyl)-1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin (0,38g, 0,97mmol), 4-(methoxycarbonyl)phenyl axit boronic (0,21g, 1,16mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,04g, 0,04mmol) và Na₂CO₃ (0,15g, 1,46mmol) được trộn với 1,2-dimethoxyetan (6mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 15% đến 25%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,28g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp chất trung gian 16: Metyl 4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2'-flobiphenyl-4-carboxylat (0,28g, 0,62mmol) và LiOH·H₂O (0,05g, 1,25mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol (3mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 8 giờ. Loại bỏ

dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ HCl vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,26g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 17: Axit 2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp 1-(4-((5-bromopyridin-2-yloxy)methyl)piperidin-1-yl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-on: 5-Bromo-2-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin hydroclorua (bước 2 của chất trung gian 5. 1,50g, 4,87mmol), HATU (3,70g, 9,75mmol) và DIPEA (1,72mL, 9,75mmol) được trộn trong DMF (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanoic (1,52 g, 9,75 mmol) và được khuấy ở 80°C trong 48 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; hexan/etyl axetat = 5% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

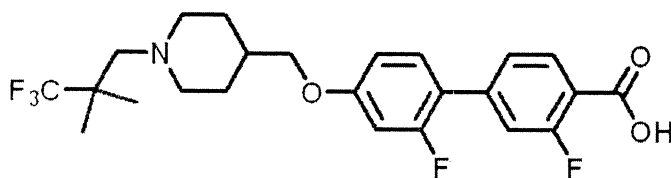
Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin: 1-(4-((5-Bromopyridin-2-yloxy)methyl)piperidin-1-yl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-on (1,02g, 2,49mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (40mL) ở 0°C, hỗn hợp này được bổ sung BH₃(SMe₂) (dung dịch 2,0M trong THF, 6,23mL, 12,46mmol) và được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; hexan/etyl axetat = 5% đến 35%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,44g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp etyl 2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoat: Axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,28 g, 1,33 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,09 g, 0,11 mmol) và Cs₂CO₃ (0,72 g, 2,22

mmol), dimethoxyetan (12 mL)/nước (3 mL) được bổ sung vào 5-bromo-2-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (0,44g, 1,11mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; hexan/ethyl axetat = 5% đến 40%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,38g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 17: Ethyl 2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoat (0,38g, 0,78mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (6mL)/MeOH (6mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung LiOH·H₂O (0,16g, 3,93mmol) và khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (2mL) và dung dịch HCl 2M trong nước (1mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,33g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 18: Axit 2',3-Difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



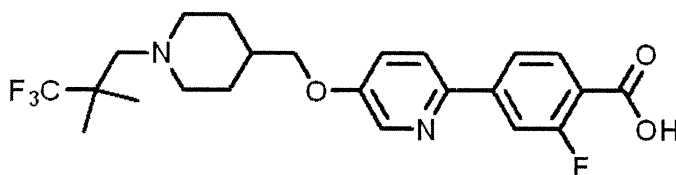
Bước 1: 1-(4-((4-bromo-3-fluorophenoxy)methyl)piperidin-1-yl)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropan-1-ol: 4-((4-Bromo-3-fluorophenoxy)methyl)piperidin hydroclorua (bước 2 của chất trung gian 16, 1,05g, 3,23mmol), axit 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoic (1,01g, 6,46mmol), HATU (2,46g, 6,46mmol) và DIPEA (1,14mL, 6,46mmol) được trộn trong DMF (40mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; hexan/ethyl axetat = 5% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,51g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 4-((4-bromo-3-flophenoxy)metyl)-1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin: 1-(4-((4-Bromo-3-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-on (1,20g, 2,81mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (20mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung $\text{BH}_3(\text{SMe}_2)$ (dung dịch 2,0M trong THF, 7,03mL, 14,07mmol) và được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; hexan/etyl axetat = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,81g, 69%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp etyl 2',3-diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat: 4-((4-Bromo-3-flophenoxy)metyl)-1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin (0,81g, 1,96mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,54g, 2,55mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,16g, 0,19mmol) và Cs_2CO_3 (0,96g, 2,94mmol) được trộn với DMF (10mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 40%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,43g, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 18: Etyl 2',3-diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,43g, 0,86mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol(6mL)/nước(3mL) ở nhiệt độ trong phòng. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,18g, 4,30mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (2mL) và dung dịch HCl 1M trong nước (1mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,32g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 19: Axit 2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1. Ethyl 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoyl)piperidin-4-carboxylat: Axit 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoic (1,00g, 6,40mmol), ethyl piperidin-4-carboxylat (2,01g, 12,81mmol), EDC (2,45g, 12,81mmol), HOBt (1,73g, 12,81mmol) và DIPEA (2,26mL, 12,81mmol) được hòa tan trong DMF (30mL) ở 80°C. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,10g, 58%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp (1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)metanol: Ethyl 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoyl)piperidin-4-carboxylat (1,44g, 4,87mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL). Ở 0°C, LAH (dung dịch 1,0M trong THF, 24,38mL, 24,38mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 phút. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,38g, 33%) dưới dạng dầu không màu.

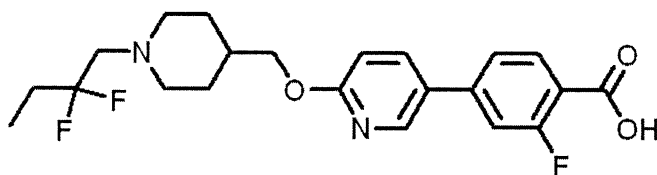
Bước 3: Tổng hợp methyl 2-fluoro-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat: 6-Bromopyridin-3-ol (0,50g, 2,87mmol), 3-fluoro-4-(metoxycarbonyl)phenylaxit boronic (0,74g, 3,73mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,23g, 0,28mmol) và Na₂CO₃ (0,45g, 4,31mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (12mL)/nước (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau

đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; hexan/etyl axetat = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,32g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp metyl 2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: Metyl 2-flo-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat (0,20g, 0,80mmol), (1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metanol (0,38g, 1,61mmol), DIAD (0,27mL, 1,78mmol) và PPh_3 (0,44g, 1,69mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ nữa. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp chất trung gian 19: Metyl 2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (0,30g, 0,64mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3mL)/metanol (3mL)/nước(1mL) ở nhiệt độ trong phòng. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,13g, 3,20mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (2mL) và dung dịch HCl 1M trong nước (1mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 20: Axit 4-(6-((1-(2,2-Diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoic



Bước 1: Tổng hợp 1-(4-((5-bromopyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)-2,2-diflobutan-1-on: 5-Bromo-2-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin hydroclorua (bước 4 của chất trung gian 5, 1,13g, 9,10mmol), HATU (3,46g, 9,10mmol) và DIPEA (1,61mL, 9,10mmol) được trộn trong DMF (20mL) ở 80°C . Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản

ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; ethyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,00g, 58%) dưới dạng dầu không màu.

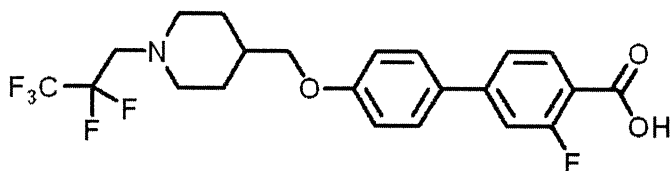
Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin: 1-(4-((5-Bromopyridin-2-yloxy)methyl)piperidin-1-yl)-2,2-diflobutan-1-on (0,87g, 2,32mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20mL). Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. $\text{BH}_3(\text{SMe}_2)$ (5,80mL, 11,61mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 50°C trong 5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; ethyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,32g, 37%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp ethyl 4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoat: 5-Bromo-2-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (0,32g, 0,88mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,24g, 1,14mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,07g, 0,08mmol) và Cs_2CO_3 (0,43g, 1,32mmol) được trộn với 1,2-dimethoxyetan (10mL)/ nước (2,5mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; ethyl axetat/hexan = 0% đến 45%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 20: Ethyl 4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoat (0,21g, 0,46mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol (6mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,09g, 2,33mmol) và khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (2mL) và

dung dịch HCl 1M trong nước (1mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,17g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 21: Axit 3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



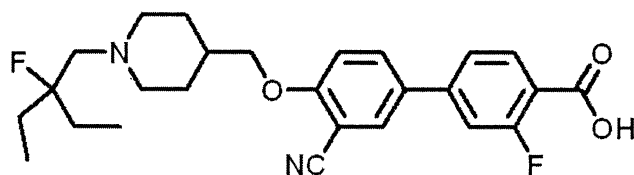
Bước 1: Tổng hợp 4-((4-bromophenoxy)methyl)-1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin: 2,2,3,3,3-Pentafloropropyl triflometansulfonat (bước 4 của chất trung gian 1, 0,50g, 1,77mmol), 4-((4-bromophenoxy)methyl)piperidin hydroclorua (0,54g, 1,77mmol) và triethylamin (0,49mL, 3,54mmol) được trộn với 2-propanol(15mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 140°C trong 1 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,58g, 81%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp etyl 3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrenyl-4-carboxylat: 4-((4-Bromophenoxy)methyl)-1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin (0,80g, 1,98mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (0,50g, 2,38mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,03g, 0,06mmol) và xesi carbonat (1,93g, 5,96mmol) được trộn với 1,4-dioxan(10mL)/nước(5mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,96g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp chất trung gian 21: Etyl 3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrenyl-4-carboxylat (0,96g, 1,96mmol) và LiOH·H₂O (0,16g, 3,92mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40mL)/nước(20mL) ở nhiệt

độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1N trong nước (20mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,34g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 22: Axit 3'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylic



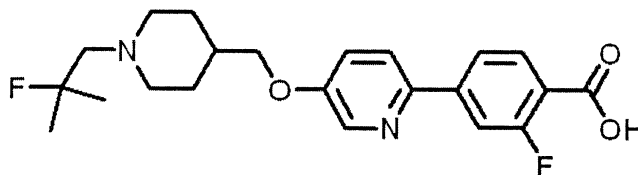
Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 5-Bromo-2-(piperidin-4-ylmethoxy)benzonitril hydroclorua (bước 2 của chất trung gian 9, 2,00g, 6,03mmol), 2,2-dietyloxiran (bước 1 của chất trung gian 10, 3,02g, 30,15mmol) và K₂CO₃ (1,66g, 12,06mmol) được trộn với etanol(12mL)/nước(3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,30g, 96%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril: 5-Bromo-2-((1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (2,30g, 5,81mmol) được hòa tan trong diclometan (20mL) ở 0°C. Bổ sung DAST (0,91mL, 6,98mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Và sau đó, bổ sung natri bicarbonat vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C, sau đó khuấy trong 20 phút nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,52g, 65%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp ethyl 3'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylat: 5-Bromo-2-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (1,52g, 3,82mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (1,21g, 5,73mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,31g, 0,38mmol) và Cs₂CO₃ (2,49g, 7,65mmol) được trộn với 1,4-dioxan(12mL)/nước(3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,16g, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 22: Ethyl 3'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenyl-4-carboxylat (1,16g, 2,39mmol) và LiOH (0,28g, 11,96mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (10mL) và nước (60mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (1,03g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 23: Axit 2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat: Piperidin-4-ylmetanol (50,00g, 434,14mmol) được trộn trong diclometan (300mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung TEA (72,61mL, 520,96mmol) và khuấy trong 10 phút. Boc anhydrit (104,22g, 477,55mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng

MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (93,00g, 99%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (93,00g, 431,97mmol), MsCl (54,43g, 475,17mmol) và TEA (72,25mL, 518,37mmol) được trộn trong diclometan (400mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (40mL) và hexan (100mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (120,00g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((6-bromopyridin-3-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (12,43g, 42,36mmol), 6-bromopyridin-3-ol (8,10g, 46,60mmol) và Cs₂CO₃ (20,70g, 63,55mmol) được trộn trong axetonitril (250mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được đun nóng có hồi lưu trong 5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 40%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (12,00g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 4-((6-(4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl)pyridin-3-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-((6-bromopyridin-3-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (9,88g, 26,61mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (7,33g, 34,59mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,17g, 2,66mmol) và Cs₂CO₃ (17,34g, 53,22mmol) được trộn trong 1,4-dioxan(240mL)/nước (60mL) ở 90°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (10mL) và hexan (30mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng

hexan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (9,50g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp ethyl 2-flo-4-(5-(piperidin-4-ylmetoxy)pyridin-2-yl)benzoat hydroclorua: tert-butyl 4-((6-bromopyridin-3-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (23,60g, 51,47mmol) được hòa tan trong diclometan (500mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (dung dịch 4,0M trong 1,4-dioxan, 51,47mL, 205,88mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (20,00g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

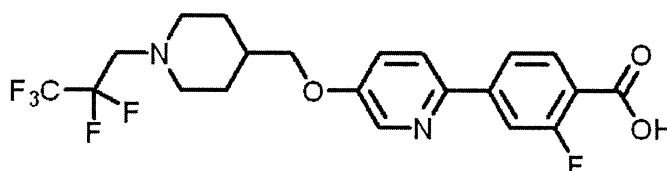
Bước 6: Tổng hợp ethyl 2-flo-4-(5-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoat: Ethyl 2-flo-4-(5-(piperidin-4-ylmetoxy)pyridin-2-yl)benzoat hydroclorua (20,00g, 50,65mmol), 2,2-dimetyl oxiran (45,65mL, 506,49mmol) và K_2CO_3 (3,50g, 25,32mmol) được trộn với etanol (10mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 15 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (18,00g, 82%, chất rắn màu trắng).

Bước 7: Tổng hợp ethyl 2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoat: Ethyl 2-flo-4-(5-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoat (20,10g, 46,68mmol) được hòa tan trong diclometan (300mL). Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. DAST (6,16mL, 46,68mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (20,00g, 99%, chất rắn màu nâu).

Bước 8: Tổng hợp chất trung gian 23: Ethyl 2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoat (20,00g, 46,24mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (9,70g, 231,21mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran

(100mL)/metanol(100mL)/nước (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (18,00g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 24: Axit 2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin hydroclorua: tert-butyl 4-((6-bromopyridin-3-yloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (bước 3 của chất trung gian 23, 1,10g, 2,96mmol) được hòa tan trong diclometan (50mL). Ở 0°C, HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 2,22mL, 8,88mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,85g, 93%, chất rắn màu trắng).

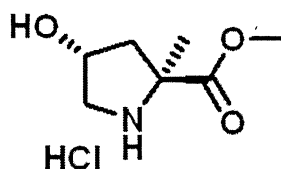
Bước 2: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin: 2,2,3,3,3-Pentafloropropyl triflometansulfonat (0,50g, 1,77mmol), 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin hydroclorua (0,60g, 1,95mmol) và triethylamin (0,35g, 3,54mmol) được trộn với 2-propanol(13mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 140°C trong 1 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,50g, 70%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp methyl 2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: 2-Bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (0,50g, 1,20mmol), 3-flo-4-(metoxycarbonyl)phenylaxit boronic (0,25g, 1,48mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (24mg, 0,03mmol) và xesi carbonat (1,20g, 3,72mmol) được trộn với 1,4-dioxan (10mL)/nước (4mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi

sóng ở 110°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 40%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 24: Metyl 2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat(0,30g, 0,63mmol) và LiOH·H₂O (53mg, 1,25mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL)/nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (5mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,27g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 25: (2S,4R)-Metyl 4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat HCl



Bước 1: Tổng hợp (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (10,00g, 40,77mmol) và tert-butyl dimethylsilyl clorua (7,37g, 48,93mmol) được hòa tan trong DMF (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung imidazol (5,55g, 81,54mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước HCl 0,2N vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn (14,60 g, 100%) dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm

Bước 2: Tổng hợp (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat; (2R,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-

butyldimethylsilyloxy)-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Diisopropylamin (9,79mL, 69,85mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (400mL). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và n-butyl lithi (dung dịch hexan 1,60M, 43,15mL, 69,04mmol) được bổ sung vào đó từ từ, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -20°C và 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (16,70mL, 138,07mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 10 phút nữa. (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (14,60g, 40,61mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (100mL). Dung dịch này được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 0°C trong 1 giờ. Và sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C. Iodometan (3,79mL, 60,91mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 80g; etyl axetat/hexan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dầu không màu, 6,21g, 41%) và (2R,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dầu không màu, 2,02g, 13%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 - 4,36(m, 1 H), 3,75 - 3,64 (m, 4 H), 3,44 - 3,33 (m, 1 H), 2,32 - 2,24 (m, 1 H), 1,94 - 1,90 (m, 1 H), 1,63 - 1,61 (m, 3 H), 1,44 - 1,40 (m, 9 H), 0,88 - 0,87 (m, 9 H), 0,06 - 0,05 (m, 6 H).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,39 - 4,32 (m, 1 H), 3,78 - 3,64 (m, 4 H), 3,33 - 3,23 (m, 1 H), 2,23 - 2,03 (m, 2 H), 1,56 - 1,55 (m, 3 H), 1,44 - 1,40 (m, 9 H), 0,87 - 0,85 (m, 9 H), 0,06 - 0,04 (m, 6 H).

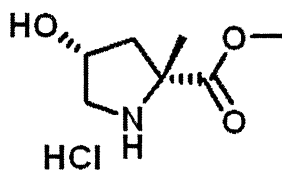
Bước 3: Tổng hợp (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (6,21g, 16,62mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung TBAF (dung dịch tetrahydrofuran 1,00M, 21,61mL, 21,61mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi

40g; etyl axetat/hexan = 50% đến 100%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (4,21g, 98%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 25: (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (4,21g, 16,24mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (dung dịch 1,4-dioxan 4,00 M, 16,24mL, 64,94mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung diethylete (100mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (3,10g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4,58 - 4,55 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,48 - 3,44 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,62 - 2,57 (m, 1 H), 2,18 - 2,13 (m, 1 H), 1,82 (s, 3 H).

Tổng hợp chất trung gian 26: (2R,4R)-Metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat HCl



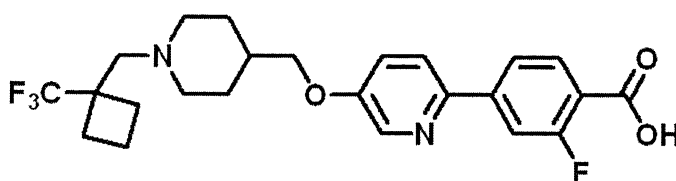
Bước 1: Tổng hợp (2R,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2R,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (bước 2 của chất trung gian 25, 2,02g, 5,40mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung TBAF (dung dịch 1,00M trong THF, 7,03mL, 7,03mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 50% đến 100%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,36g, 97%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 26: (2R,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (1,36g, 5,24mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 9,17mL,

36,71mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung ethyl axetat (10mL) và diethylete (50mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,90g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4,56 - 4,54 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,61 - 3,57 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,67 - 2,62 (m, 1 H), 2,23 - 2,18 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H).

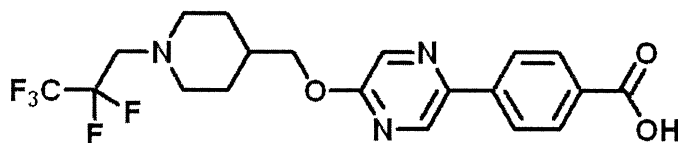
Tổng hợp chất trung gian 27: Axit 2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp methyl 2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: (1-((1-(Triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metanol (bước 2 của chất trung gian 3, 0,50g, 1,99mmol), methyl 2-flo-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat (bước 3 của chất trung gian 19, 0,98g, 3,97mmol) và PPh_3 (1,09g, 4,17mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (30mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. DIAD (0,68mL, 4,37mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ nữa. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; ethyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,62g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 27: Methyl 2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (0,62g, 1,29mmol) và LiOH (0,15g, 6,45mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (9mL)/metanol (3mL)/nước (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút và được khuấy tiếp ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,47g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 28: Axit 4-(5-((1-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromopyrazin-2-yloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (bước 1 của chất trung gian 1, 10,00g, 46,44mmol), NaH (60%, 2,78g, 69,67mmol) và 2,5-dibromopyrazin (12,15g, 51,09mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (200mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được khuấy tiếp ở 80°C trong 5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước (250mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (11,00g, 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

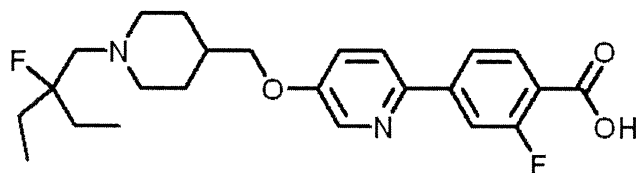
Bước 2: Tổng hợp 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrazin hydroclorua: tert-butyl 4-((5-bromopyrazin-2-yloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (11,00g, 29,54mmol) và HCl (dung dịch 4,00M trong 1,4-dioxan, 22,16mL, 88,64mmol) được hòa tan trong etyl axetat (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 3 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được 2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrazin hydroxyclorea (8,00g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin: 2-Bromo-5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrazin hydroxyclorea (1,00g, 3,24mmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl triflometansulfonat (1,00g, 3,56mmol) và TEA (0,54mL, 3,88mmol) được trộn với 2-propanol (15mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 140°C trong 1 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước (20mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,80g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp methyl-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoat: 2-Bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin (0,40g, 0,99mmol), 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (0,17g, 0,99mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,03g, 0,04mmol) và Cs₂CO₃ (0,64g, 1,97mmol) được trộn với 1,4-dioxane (12mL)/nước (3mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng dichlorometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; ethyl axetat/hexan = 0% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,32g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp chất trung gian 28: Methyl-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoat (0,32g, 0,69mmol) và LiOH (0,08g, 3,48mmol) được trộn với tetrahydrofuran (9mL)/metanol (3mL)/nước (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và được khuấy tiếp ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (20mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 29: Axit 4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzoic



Bước 1: Tổng hợp 2-bromo-5-(pyridin-4-ylmethoxy)pyridin hydrochlorua: tert-butyl 4-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)methylpiperidin-1-carboxylat (bước 3 của chất trung gian 23, 10,00g, 26,86mmol) được hòa tan trong dichlorometan (200mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (dung dịch 4,00M trong dioxane, 26,86mL, 107,45mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 5 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa

bằng diclometan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (8,10g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 3-((4-((6-bromopyridin-3-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol: 2-Bromo-5-(pyridin-4-ylmetoxy)pyridin hydroclorua (3,00g, 9,75mmol), 2,2-dietyloxiran (bước 1 của chất trung gian 10. 4,88g, 48,76mmol) và K_2CO_3 (2,69g, 19,50mmol) được trộn với etanol (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (3,20g, 88%, chất rắn màu vàng).

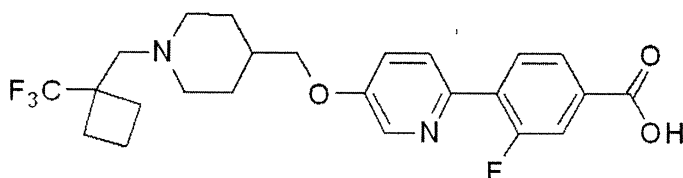
Bước 3: Tổng hợp 2-bromo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin: 3-((4-((6-Bromopyridin-3-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)pentan-3-ol (3,20g, 8,61mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL). Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. DAST (1,46mL, 11,20mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ nữa. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,10g, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoat: 2-Bromo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin (1,10g, 2,94mmol), 3-flo-4-(metoxycarbonyl)phenylaxit boronic (0,70g, 3,53mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,12g, 0,14mmol) và Cs_2CO_3 (1,92g, 5,89mmol) được trộn với 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g;

ethyl axetat/hexan = 0% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,95g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp chất trung gian 29: Metyl 4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoat (0,95g, 2,12mmol) và LiOH (0,25g, 10,63mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (16mL)/metanol(16mL) /nước(4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước(20mL) và nước (80mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,49g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 30: Axit 3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



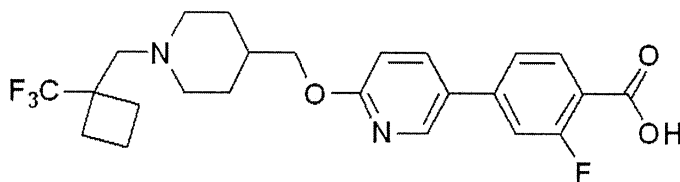
Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat: 6-Bromopyridin-3-ol (5,00g, 28,73mmol), 2-flo-4-(methoxycarbonyl)phenylaxit boronic (6,82g, 34,48mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,56g, 0,86mmol) và Cs₂CO₃ (27,91g, 86,20mmol) được trộn với 1,4-dioxan(10mL)/nước (5mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 80g; ethyl axetat/hexan = 5% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (4,20g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: (1-((1-(Triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metanol (bước 2 của chất trung gian 3,1,00g, 3,97mmol), metyl 3-flo-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat (1,08g, 4,37mmol) và PPh₃ (1,35g, 5,17mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung DIAD (1,019mL, 5,173mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng

nhệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 20%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,70g, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp chất trung gian 30: Metyl 3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (0,90g, 1,87mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,15g, 3,74mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL)/nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (8mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,80g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

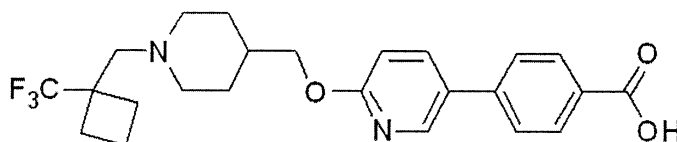
Tổng hợp chất trung gian 31: Axit 2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoat: 5-Bromo-2-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (bước 4 của chất trung gian 5, 0,50g, 1,22mmol), 3-flo-4-(methoxycarbonyl)phenylaxit boronic (0,53g, 2,70mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,04g, 0,07mmol) và Cs_2CO_3 (2,38g, 7,36mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (8mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 5% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,00g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 31: Metyl 2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoat (1,00g, 2,08mmol) và LiOH·H₂O (0,17g, 4,16mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL)/nước (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (10mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,70g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 32: Axit 4-(6-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoic

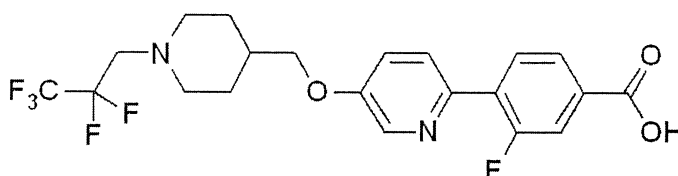


Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(6-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoat: 5-Bromo-2-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin (bước 4 của chất trung gian 5. 1,00g, 2,45mmol), axit 4-(metoxycarbonyl)phenyl boronic (0,48g, 2,70mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,04g, 0,07mmol) và Cs₂CO₃ (2,38g, 7,36mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (8mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; etyl axetat/hexan = 5% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,00g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 32: Metyl 4-(6-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoat (1,00g, 2,16mmol) và LiOH·H₂O (0,18g, 4,32mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL)/nước (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành.

Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (10mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,84g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 33: Axit 3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(((6-(2-flo-4-(methoxycarbonyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat: tert-butyl 4-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (bước 2 của chất trung gian 1, 2,00g, 6,81mmol), methyl 3-flo-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat (bước 1 của chất trung gian 30, 1,68g, 6,81mmol) và Cs_2CO_3 (4,44g, 13,63mmol) được trộn với axetonitril (25mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước (40mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,71g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

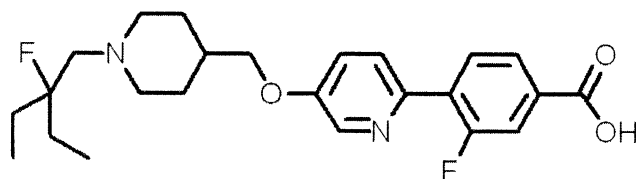
Bước 2: Tổng hợp methyl 3-flo-4-(5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin-2-yl)benzoat hydroclorua: tert-butyl 4-(((6-(2-flo-4-(methoxycarbonyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (2,70g, 6,07mmol) và HCl (4,00M solution in 1,4-dioxan, 7,59mL, 30,30mmol) được hòa tan trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Và sau đó, thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,30g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp methyl 3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: Methyl 3-flo-4-(5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin-2-yl)benzoat hydroclorua (1,00g, 2,62mmol), 2,2,3,3,3-pentafloropropyl triflometansulfonat (1,48g, 5,25mmol) và TEA (0,72mL, 5,25mmol) được trộn với 2-propanol (18mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 140°C trong 1 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn

hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,57g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 33: Metyl 3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (0,57g, 1,20mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL)/metanol (5mL)/nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,05g, 2,41mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 80°C trong 15 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước HCl (20mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,41g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 34: Axit 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoic

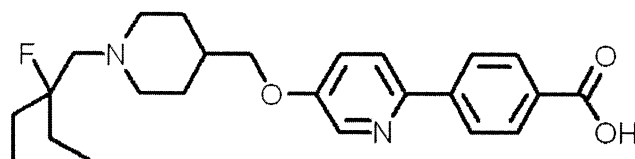


Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoat: 2-Bromo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (bước 3 của chất trung gian 29, 0,89g, 2,38mmol), axit 2-flo-4-(methoxycarbonyl)phenyl boronic (0,61g, 3,09mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0,09g, 0,11mmol) và Cs_2CO_3 (1,55g, 4,76mmol) được trộn với 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 10% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,73g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 34: Metyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoat (0,73g, 1,64mmol) và LiOH (0,19g, 8,20mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong

phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (20mL) và nước (10mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,58g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

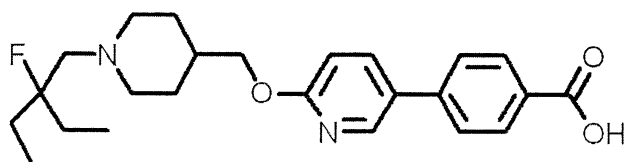
Tổng hợp chất trung gian 35: Axit 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp methyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: 2-Bromo-5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (1,90g, 5,09mmol), axit 4-(methoxycarbonyl)phenyl boronic (1,48g, 7,63mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,20g, 0,25mmol) và Cs₂CO₃ (3,31g, 10,17mmol) được trộn với 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 40g; etyl axetat/hexan = 10% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,10g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 35: Metyl 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (0,80g, 1,86mmol) và LiOH (0,22g, 9,33mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12mL)/metanol (12mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (20mL) và nước (60mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,51g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 36: Axit 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp 3-((4-(((5-bromopyridin-2-yl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)methyl)pentan-3-ol: 5-Bromo-2-(piperidin-4-ylmethoxy)pyridin hydroclorua (bước 2 của chất trung gian 5, 3,00g, 9,75mmol), 2,2-dietyloxiran (bước 1 của chất trung gian 10, 4,88g, 48,76mmol) và K_2CO_3 (2,69g, 19,50mmol) được trộn với etanol(8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở $110^\circ C$ trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (3,60g, 99%, dầu màu đỏ).

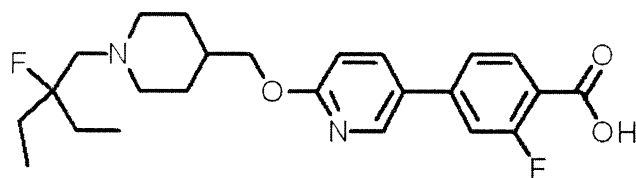
Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-2-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin: 3-((4-(((5-Bromopyridin-2-yl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)methyl)pentan-3-ol (3,60g, 9,69mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30mL). Dung dịch này được khuấy ở $0^\circ C$ trong 10 phút. Bổ sung DAST (1,65mL, 12,60mmol) vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ nữa. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 5% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,82g, 50%) dưới dạng dầu màu đỏ.

Bước 3: Tổng hợp methyl 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)pyridin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoat: 5-Bromo-2-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (1,50g, 4,01mmol), axit 4-(methoxycarbonyl)phenyl boronic (1,16g, 6,02mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,16g, 0,20mmol) và Cs_2CO_3 (2,61g, 8,03mmol) được trộn với 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở $120^\circ C$ trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp

phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 0% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (1,40g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp chất trung gian 36: Metyl 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoat (1,40g, 3,26mmol) và LiOH (0,39g, 16,33mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (16mL)/metanol (16mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung HCl (10mL) và nước (70mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,82g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

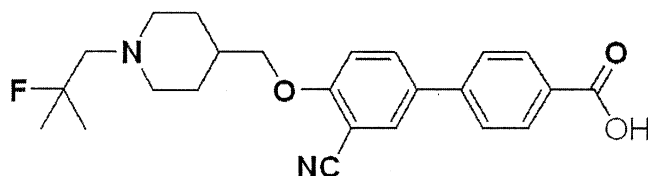
Tổng hợp chất trung gian 37: Axit 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoic



Bước 1: Tổng hợp etyl 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoat: 5-Bromo-2-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (bước 2 của chất trung gian 36, 1,50g, 4,01mmol), axit 4-(etoxycarbonyl)-3-flophenyl boronic (1,19g, 6,02mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,16g, 0,20mmol) và Cs_2CO_3 (2,61g, 8,03mmol) được trộn với 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 0% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,62g, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 37: Ethyl 4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoat (0,62g, 1,34mmol) và LiOH (0,16g, 6,73mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12mL)/metanol(12mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (20mL) và nước (50mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,58g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

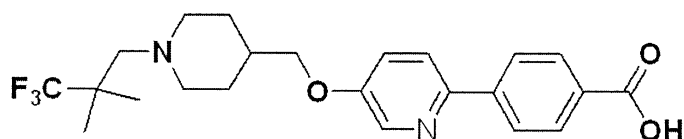
Tổng hợp chất trung gian 38: Axit 3'-xyano-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylic



Bước 1: Tổng hợp methyl 3'-xyano-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat: Axit 4-(methoxycarbonyl)phenyl boronic (0,14g, 0,81mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02g, 0,03mmol) và Cs₂CO₃ (0,44g, 1,35mmol), DME (4mL)/H₂O (1mL) được bổ sung vào 5-bromo-2-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)benzonitril (bước 4 của chất trung gian 9, 0,25g, 0,67mmol). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 110°C trong 20 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; EtOAc/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,22g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 38: Methyl 3'-xyano-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenyl-4-carboxylat (0,22g, 0,53mmol) và LiOH·H₂O (0,11g, 2,65mmol) được hòa tan trong THF/MeOH (8mL)/H₂O (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,18g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

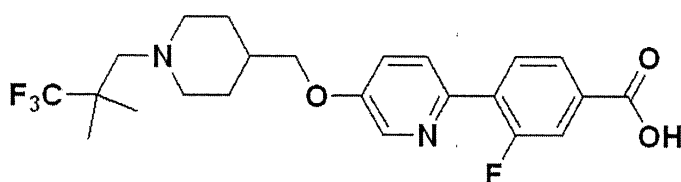
Tổng hợp chất trung gian 39: Axit 4-(5-((1-(3,3,3-Triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp methyl 4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: (1-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methanol (bước 3 của chất trung gian 19, 1,40g, 5,85mmol), methyl 4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat (1,34g, 5,85mmol) và triphenylphosphin (1,68g, 6,43mmol) được hòa tan trong THF (16mL). Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. DIAD (1,14mL, 5,85mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ nữa. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2,90g, 110%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 39: Methyl 4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (2,00g, 4,44mmol) và LiOH·H₂O (0,21g, 8,88mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL)/metanol (6mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 6 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng methylen clorua và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,20g, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

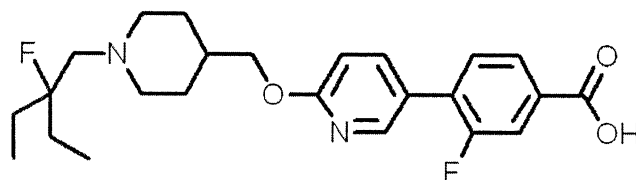
Tổng hợp chất trung gian 40: Axit 3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoic



Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat: (1-(3,3,3-Triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methanol (bước 3 của chất trung gian 19, 1,20g, 5,01mmol), metyl 3-flo-4-(5-hydroxypyridin-2-yl)benzoat (1,24g, 5,01mmol) và triphenylphosphin (1,45g, 5,52mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20mL). Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. DIAD (0,98mL, 5,01mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ nữa. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 10% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,75g, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 40: Metyl 3-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoat (0,20g, 0,43mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,02g, 0,85mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol (4mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy trong 6 giờ ở cùng nhiệt độ này. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,14g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp chất trung gian 41: Axit 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-3-flobenzoic



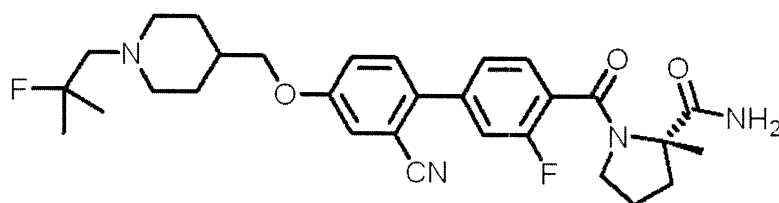
Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-3-flobenzoat: 5-Bromo-2-((1-(2-etyl-2-flo)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin (bước 2 của chất trung gian 36, 1,50g, 4,01mmol), axit 2-flo-4-(methoxycarbonyl)phenyl boronic (1,19g, 6,02mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0,16g, 0,20mmol) và Cs_2CO_3 (2,61g, 8,03mmol) được trộn với 1,4-dioxan (8mL)/nước (2mL). Hỗn hợp được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến nhiệt

độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit nhờ đó loại bỏ chất rắn. Bổ sung nước vào dịch lọc này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 40g; etyl axetat/hexan = 0% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,56g, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp chất trung gian 41: Metyl 4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-3-flobenzoat (0,52g, 1,16mmol) và LiOH (0,13g, 5,82mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12mL)/metanol(12mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (16mL) và nước (40mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,50g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

2. Tổng hợp các hợp chất

Tổng hợp hợp chất 1148: (S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



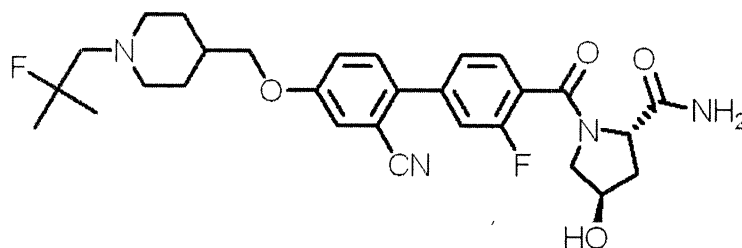
Bước 1: (S)-metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 6 (0,10g, 0,23mmol), (S)-metyl 2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,05g, 0,35mmol), EDC (67mg, 0,35mmol), HOBt (47mg, 0,35mmol) và DIPEA (0,08mL, 0,46mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 80°C trong 12 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 5% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,11g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,11g, 0,19mmol) và LiOH·H₂O (17mg, 0,39mmol) được hòa tan trong THF (10mL)/H₂O (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 93%, chất rắn màu nâu).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1148: Axit (S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,18mmol), amoni clorua (15mg, 0,27mmol), EDC (53mg, 0,27mmol), HOBT (38mg, 0,27mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,37mmol) được hòa tan trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 80°C trong 14 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 75%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,51 (m, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 - 7,20 (m, 3 H), 7,18 (m, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 3,97 - 3,90 (m, 3 H), 3,54 - 3,52 (m, 2 H), 3,27 - 3,21 (m, 2 H), 2,85 - 2,61 (m, 5 H), 2,33 - 2,27 (m, 2 H), 2,16 - 2,11 (m, 3 H), 1,96 - 1,90 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,67 - 1,61 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 539,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1191: (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 6 (0,30g, 0,70mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,84mmol), HOBT (0,18g, 1,40mmol), EDC (0,26g, 1,40mmol) và DIPEA (0,24mL, 1,40mmol) được hòa tan trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và

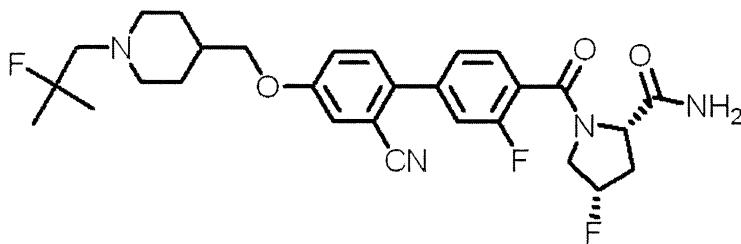
chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,12g, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,21mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,04g, 1,08mmol) được hòa tan trong THF/MeOH (4/4mL)/ H_2O (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 85%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1191: Axit (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,18mmol), amoni clorua (0,05g, 0,92mmol), HOBt (0,05g, 0,36mmol), EDC (0,07g, 0,36mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,36mmol) được trộn với DMF (20mL) ở 80°C . Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C_{18} , axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL- HCO_3 MP SPE). Cô lớp hữu cơ thu được tạo ra hợp chất mong muốn (0,04g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,61 (m, 3 H), 7,16 - 7,30 (m, 3 H), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 5,55 (m, 1 H), 4,99 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 4,54 (s, 1 H), 3,92 - 3,93 (m, 3 H), 3,66 - 3,70 (m, 1 H), 3,44 - 3,47 (m, 1 H), 3,01 - 3,28 (m, 2 H), 2,65 - 2,76 (m, 3 H), 2,20 - 2,25 (m, 1 H), 2,01 - 2,08 (m, 4 H), 1,78 - 1,80 (m, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 541,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1192: (2S,4S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4S)-metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 6 (0,30g, 0,70mmol), (2S,4S)-metyl 4-flopyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,84mmol), HOBt (0,18g, 1,40mmol), EDC (0,26g, 1,40mmol) và DIPEA (0,24mL, 1,40mmol) được hòa tan trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,38g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

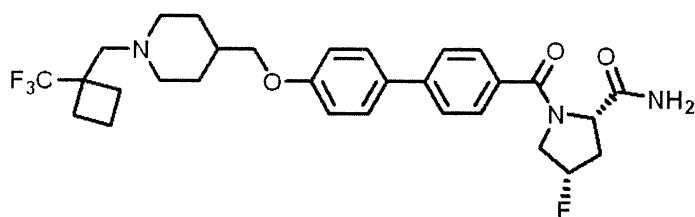
Bước 2: Axit (2S,4S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic: (2S,4S)-Metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylat (0,325g, 0,583mmol) và LiOH·H₂O (0,12g, 2,91mmol) được hòa tan trong THF/ MeOH (4/4mL)/H₂O (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,30g, 94%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1192: Axit (2S,4S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic (0,30g, 0,55mmol), amoni clorua (0,14g, 2,77mmol), HOBt (0,15g, 1,10mmol), EDC (0,21g, 1,10mmol) và DIPEA (0,14g, 1,10mmol) được trộn với DMF (20mL) ở 80°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE). Cô lớp hữu cơ thu được tạo ra hợp chất mong muốn (0,03g, 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,20 - 5,30 (m, 1 H), 4,97

- 5,01 (m, 1 H), 3,61 - 4,07 (m, 6 H), 3,32 - 3,42 (m, 2 H), 2,68 - 2,95 (m, 3 H), 2,40 - 2,44 (m, 1 H), 2,00 - 2,28 (m, 5 H), 1,57 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 543,2 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1198: (2S,4S)-4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4S)-metyl 4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 1 (0,15g, 0,33mmol), (2S,4S)-metyl 4-flopyrolidin-2-carboxylat (0,09g, 0,67mmol), HATU (0,25g, 0,67mmol) và DIPEA (0,29mL, 1,67mmol) được trộn trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,18g, 93%) dưới dạng chất rắn màu cam.

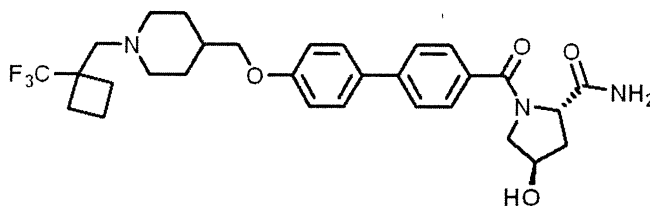
Bước 2: Axit (2S,4S)-4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylic: (2S,4S)-Metyl 4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylat (0,18g, 0,31mmol) và LiOH (0,06g, 1,56mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (3mL)/MeOH (1mL)/ H_2O (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (10mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1198: Axit (2S,4S)-4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,26mmol), HATU (0,20g, 0,53mmol) và DIPEA (0,23mL,

1,33mmol) được trộn trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung NH_4Cl (0,07g, 1,33mmol) và được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 75%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 - 7,46 (m, 6 H), 6,91 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 5,25 - 4,87 (m, 2 H), 3,99 - 3,90 (m, 1 H), 3,80 - 3,75 (m, 2 H), 3,67 - 3,57 (m, 4 H), 2,97 - 2,94 (m, 2 H), 2,63 - 2,37 (m, 3 H), 2,27 - 2,17 (m, 5 H), 2,09 - 1,78 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 562 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1199: (2S,4R)-4-Hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 1 (0,15g, 0,33mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,09g, 0,67mmol), HATU (0,25g, 0,67mmol) và DIPEA (0,29mL, 1,67mmol) được trộn trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,17g, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

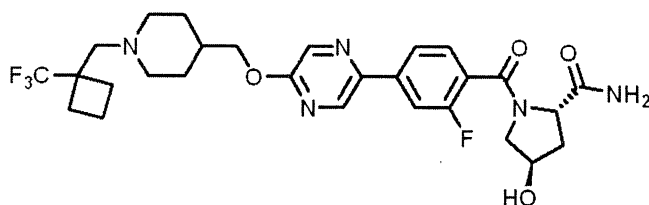
Bước 2: Axit (2S,4R)-4-hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 4-hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxylic:

(triflometyl)xcyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylat (0,17g, 0,29mmol) và LiOH (0,06g, 1,47mmol) được trộn trong THF (3mL)/metanol (1mL)/H₂O (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,15g, 90%, dầu màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1199: Axit (2S,4R)-4-Hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,26mmol), HATU (0,20g, 0,53mmol) và DIPEA (0,23mL, 1,33mmol) được trộn trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung NH₄Cl (0,07g, 1,33mmol) và được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 - 7,54 (m, 4 H), 7,49 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz), 6,95 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz), 4,81 - 4,80 (m, 1 H), 4,40 (brs, 1 H), 3,83 - 3,76 (m, 3 H), 3,56 - 3,53 (m, 1 H), 2,91 - 2,88 (m, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 2,31 - 2,17 (m, 6 H), 2,08 - 1,78 (m, 6 H), 1,44 - 1,41 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 560 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1200: (2S,4R)-1-(2-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-methyl 1-(2-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 4 (0,12g, 0,25mmol), HATU (0,19g, 0,51mmol) và DIPEA (0,22mL, 1,28mmol) được trộn trong DMF (3mL) ở nhiệt độ trong

phòng. Hỗn hợp này được bổ sung (2S,4R)-methyl-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,06g, 0,51mmol) và được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

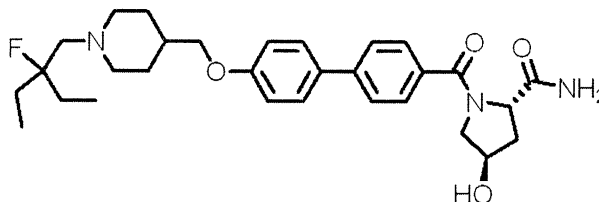
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,20mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,04g, 1,00mmol) được trộn trong THF (12mL)/metanol (4mL)/ H_2O (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1N trong nước vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1200: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,07g, 0,12mmol), HATU (0,09g, 0,24mmol) và DIPEA (0,10mL, 0,60mmol) được hòa tan trong DMF (5mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Amoni clorua (0,03g, 0,60mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung diclometan (10mL) và nước (10mL) vào dịch cô đặc thu được, sau đó lọc qua thiết bị lọc bằng nhựa. Cô lớp hữu cơ thu được và tinh chế phần cô thu được bằng sắc ký (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,74 - 7,66 (m, 2 H), 7,57 (t, 1 H, $J = 6,0$ Hz), 4,84 (t, 1 H, $J = 10,0$ Hz), 4,43 (brs, 1 H), 4,23 (d, 2 H, $J = 6,0$

Hz), 3,70 - 3,67 (m, 1 H), 3,43 - 3,37 (m, 2 H), 3,22 (brs, 2 H), 2,91 (brs, 2 H), 2,67 - 2,35 (m, 5 H), 2,31 - 1,88 (m, 9 H); MS (ESI) m/z 580 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1204: (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 11 (0,10g, 0,24mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,06g, 0,36mmol), HATU (0,18g, 0,48mmol) và DIPEA (0,08mL, 0,48mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này với etyl axetat, lọc qua bộ lọc bằng nhựa được gắn với lõi Na_2SO_4 để loại phần chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclorometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

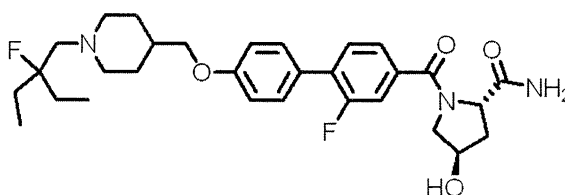
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,09g, 0,17mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,03g, 0,87mmol) được trộn với THF/metanol (1:1) (8mL)/nước (1mL) ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,09g, 97%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1204: Axit (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,09g, 0,171mmol), amoni clorua (0,02g, 0,51mmol), HATU (0,19g, 0,51mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA

trong nước = 5% đến 70%) và cô. Hòa tan phần cô thu được trong dung môi và cho qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,53 (m, 4 H), 7,49 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz), 6,94 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 5,82 (s, 1 H), 4,88 - 4,92 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 3,82 (d, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 3,57 - 3,77 (m, 2 H), 2,98 - 3,26 (m, 2 H), 2,15 - 2,61 (m, 6 H), 1,50 - 1,91 (m, 11 H), 0,88 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) *m/z* 526,3 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1205: (2*S*,4*R*)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



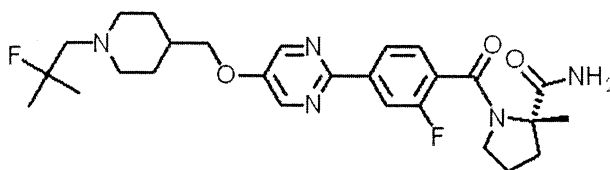
Bước 1: (2*S*,4*R*)-metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 10 (0,10g, 0,23mmol), (2*S*,4*R*)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,06g, 0,34mmol), HATU (0,17g, 0,46mmol) và DIPEA (0,08mL, 0,46mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này với diclometan, lọc qua bộ lọc bằng nhựa được gắn với lõi Na₂SO₄ để loại chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 81%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Axit (2*S*,4*R*)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (2*S*,4*R*)-Metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,10g, 0,18mmol) và LiOH·H₂O (0,03g, 0,94mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (8mL)/nước (1mL) ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 97%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1205: Axit (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydropyrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,18mmol), amoni clorua (0,02g, 0,55mmol), HATU (0,20g, 0,55mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,36mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và cô. Hòa tan phần cô thu được trong dung môi và cho qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 - 7,54 (m, 5 H), 6,89 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 6,23 (s, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 3,60 - 3,76 (m, 3 H), 3,53 - 3,55 (m, 1 H), 2,92 - 3,15 (m, 2 H), 2,01 - 2,63 (m, 7 H), 1,46 - 1,76 (m, 8 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 0,88 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 544,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1206: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 8 (0,20g, 0,49mmol), (S)-metyl 2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,10g, 0,74mmol), HATU (0,37g, 0,98mmol) và DIPEA (0,17mL, 0,98mmol) được trộn trong DMF (15mL) ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước vào dịch cô đặc thu được. Chiết hỗn hợp này với diclometan, lọc qua bộ lọc bằng nhựa để loại chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,13g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

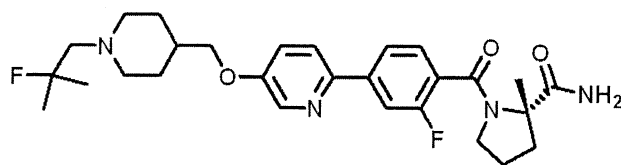
Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,16g, 0,32mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,06g, 1,62mmol) được

trộn trong THF/MeOH (1:1) (16mL)/nước (4mL) ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,16g, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1206: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,16g, 0,32mmol), amoni clorua (0,05g, 0,97mmol), HATU (0,36g, 0,97mmol) và DIPEA (0,11mL, 0,64mmol) được trộn trong DMF (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Bỏ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 2 H), 8,19 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 8,09 (dd, 1 H, *J* = 11,1, 1,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, 7,5 Hz), 7,06 (s, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 3,94 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz), 3,44 - 3,48 (m, 2 H), 2,94 - 3,00 (m, 2 H), 2,58 - 2,63 (m, 1 H), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 2,16 - 2,19 (m, 2 H), 1,76 - 2,15 (m, 9 H). 1,42 - 1,48 (m, 2 H), 1,38 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516,2 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1207: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)pyridin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 23 (1,00g, 2,47mmol), (S)-metyl 2-metylpyrolidin-2-carboxylat(0,70g, 4,94mmol), EDC (0,94g, 4,94mmol), HOBt (0,66g, 4,94mmol) và DIPEA (0,87mL, 4,94mmol) được hòa tan trong diclometan (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bỏ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan

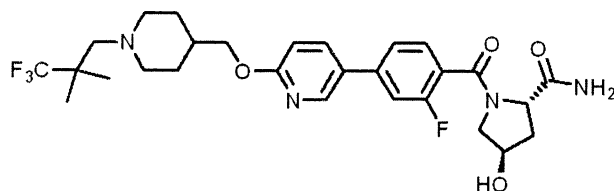
bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,88g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,60g, 1,13mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol(6mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,23g, 5,66mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (2mL) và dung dịch HCl 1N trong nước (1mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,31g, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1207: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (0,31g, 0,60mmol), NH_4Cl (0,32g, 6,01mmol), HATU (0,45g, 1,203mmol) và DIPEA (0,21mL, 1,20mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở 80°C . Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 48%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (brs, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 3 H), 7,59 - 7,55 (m, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 4,04 - 4,02 (m, 2 H), 3,80 - 3,77 (m, 2 H), 3,62 - 3,56 (m, 2 H), 3,50 - 3,45 (m, 2 H), 3,24 - 3,17 (m, 2 H), 2,36 - 2,30 (m, 1 H), 2,20 - 2,00 (m, 6 H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,78 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 515,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1208: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



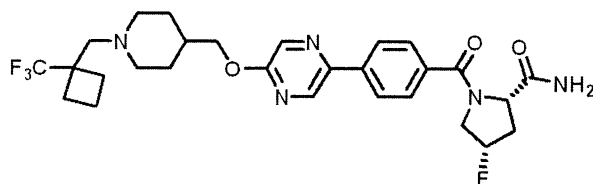
Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy))pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 17 (0,20g, 0,44mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,16g, 0,88mmol), EDC (0,16g, 0,88mmol), HOBT (0,11g, 0,88mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,88mmol) được trộn trong diclometan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; diclometan/metanol = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,13g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy))pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy))pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,13g, 0,22mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (6mL) /MeOH (6mL)/ nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung LiOH $\cdot$ H_2O (0,04g, 1,11mmol) và khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (2mL) và dung dịch HCl 2M trong nước vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,12g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1208: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy))pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,12g, 0,22mmol), NH_4Cl (0,11g, 2,20mmol), HATU (0,16g, 0,44mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,44mmol) được trộn trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; diclometan/metanol = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,08g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 - 8,57 (m, 1 H), 8,12 - 8,11 (m, 1 H), 7,67 (d, 1 H, $J = 11,6$ Hz), 7,63 - 7,60 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (m, 1 H), 7,46 (s, 0,7 H), 7,21 (s, 0,2 H), 7,02 (s, 0,7 H), 6,94 - 6,91 (m, 1 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,18 (m, 0,3 H), 5,04 (d, 0,7 H, $J = 3,2$ Hz), 4,51 - 4,43 (m, 1 H), 4,36 - 4,28 (m, 1 H), 4,17 (d, 2 H, $J = 6,2$ Hz), 3,59 - 3,57 (m, 1 H), 3,19 - 3,16 (m, 1 H), 2,80 (d, 2 H, $J = 11,0$ Hz), 2,38 (s, 2 H), 2,36 - 2,22 (m, 2 H), 2,28 - 2,16 (m, 1 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,71 (d, 3 H, $J = 11,2$ Hz), 1,38 - 1,33 (m, 2 H), 1,08 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 567,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1209: (2S,4S)-4-flo-1-(4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit



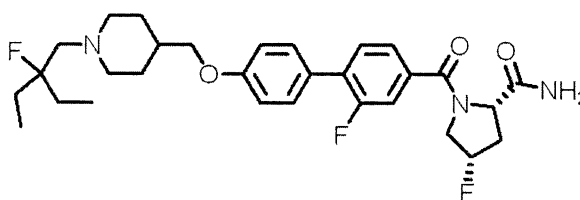
Bước 1: (2S,4S)-Metyl 4-flo-1-(4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 3 (0,10g, 0,22mmol), HATU (0,16g, 0,44mmol) và DIPEA (0,19mL, 1,11mmol) được trộn trong DMF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung (2S,4S)-metyl 4-flopyrrolidin-2-carboxylat (0,06g, 0,44mmol) và được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,07g, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Axit (2S,4S)-4-flo-1-(4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4S)-Metyl 4-flo-1-(4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylat (0,07g, 0,12mmol) và LiOH (0,01g, 0,60mmol) được trộn trong THF (3mL)/ H_2O (1mL)/metanol (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (10mL) vào dịch cô đặc này và khuấy, sau đó bổ sung HCl 1N. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,06g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1209: Axit (2S,4S)-4-flo-1-(4-(5-(((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylic (0,06g, 0,10mmol), HATU (0,08g, 0,21mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,53mmol) được trộn trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung NH₄Cl (0,02 g, 0,53 mmol), được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và cô. Hòa tan phần cô thu được trong dung môi và cho qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,00 - 7,99 (m, 2 H), 7,65 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 5,32 - 5,19 (m, 1 H), 5,03 - 5,01 (m, 1 H), 4,24 (d, 2 H, *J* = 6,3 Hz), 4,01 - 3,93 (m, 1 H), 3,44 - 2,93 (m, 1 H), 2,59 - 2,22 (m, 7 H), 2,13 - 1,80 (m, 7 H), 1,51 - 1,26 (m, 5 H); MS (ESI) *m/z* 565 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1210: (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4S)-metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 10 (0,10g, 0,23mmol), (2S,4S)-metyl 4-flopyrrolidin-2-carboxylat (0,05g, 0,34mmol), HATU (0,17g, 0,46mmol) và DIPEA (0,08mL, 0,46mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này với diclometan, lọc qua bộ lọc bằng nhựa được gắn với lõi Na₂SO₄ để loại chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 83%) dưới dạng dầu màu vàng.

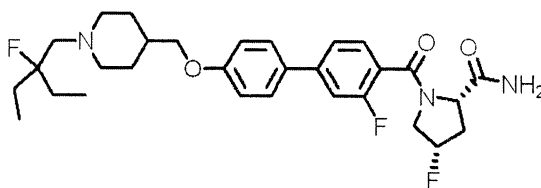
Bước 2: Axit (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrrolidin-2-carboxylic (2S,4S)-Metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrrolidin-2-carboxylat

(0,10g, 0,19mmol) và LiOH·H₂O (0,04g, 0,96mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (8mL)/nước (1mL) ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (20mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,08g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1210: Axit (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic (0,08g, 0,15mmol), amoni clorua (0,02g, 0,46mmol), HATU (0,17g, 0,46mmol) và DIPEA (0,05mL, 0,31mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và cô. Hòa tan phần cô thu được trong dung môi, và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,63 (m, 5 H), 6,97 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz), 5,62 - 6,71 (m, 1 H), 5,00 - 5,02 (m, 1 H), 5,00 - 5,02 (m, 1 H), 3,93 - 4,02 (m, 1 H), 3,86 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,59 - 3,81 (m, 1 H), 3,27 - 2,16 (m, 7 H), 1,51 - 1,88 (m, 11 H), 0,91 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) *m/z* 546,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1211: (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4S)-metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 12 (0,10g, 0,23mmol), (2S,4S)-metyl 4-flopyrolidin-2-carboxylat (0,05g, 0,34mmol), HATU (0,17g, 0,46mmol) và DIPEA (0,08mL, 0,46mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp này với diclometan, lọc qua bộ lọc bằng nhựa được gắn với lõi Na₂SO₄ để loại chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được

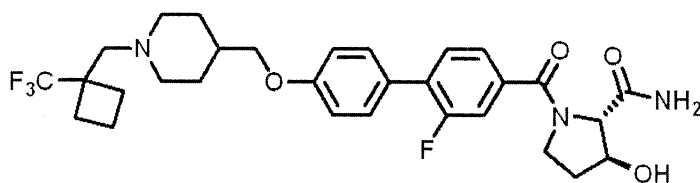
tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 83%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Axit (2S,4S)-metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic:(2S,4S)-Metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,21mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,05g, 1,07mmol) được trộn trong THF/metanol (1:1) (8mL)/nước (1mL) ở 50°C . Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước (20mL) vào dịch cô đặc này. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1211: Axit (2S,4S)-Metyl 1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxylic (0,09g, 0,16mmol), amoni clorua (0,02g, 0,49mmol), HATU (0,18g, 0,49mmol) và DIPEA (0,05mL, 0,32mmol) được trộn trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và cô. Hòa tan phần cô thu được trong dung môi và cho qua lõi SPE (PL- HCO_3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (14mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 - 7,51 (m, 5 H), 6,97 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 6,65 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 9,8$ Hz), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 1 H), 2,88 - 3,10 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,15 - 2,42 (m, 6 H), 1,54 - 1,96 (m, 10 H), 0,90 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 546,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

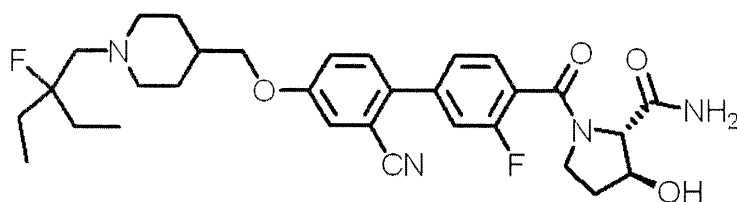
Tổng hợp hợp chất 1220: (2S,3S)-1-(2-flo-4'-((1-(1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 2 (0,15g, 0,32mmol), HATU (0,24g, 0,64mmol) và DIPEA (0,28mL, 1,61mmol) được trộn trong DMF (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung (2S,3S)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit (0,08g, 0,64mmol) vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 65%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE) tạo ra hợp chất mong muốn (0,07g, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 7,44 - 7,28 (m, 5 H), 6,91 - 6,87 (m, 2 H), 3,84 - 3,82 (m, 2 H), 3,76 - 3,65 (m, 2 H), 3,15 - 3,11 (m, 3 H), 2,81 - 2,62 (brs, 2 H), 2,37 - 2,29 (m, 2 H), 2,25 - 2,15 (m, 3 H), 2,11 - 1,69 (m, 11 H); MS (ESI) m/z 578 (M⁺ + H).

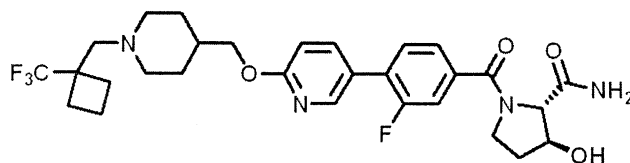
Tổng hợp hợp chất 1229: (2S,3S)-1-(2'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 13 (0,07g, 0,15mmol), (2S,3S)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit (0,03g, 0,23mmol), HATU (0,17g, 0,46mmol) và DIPEA (0,04g, 0,30mmol) được trộn trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18, axetonitril/0,1% TFA trong nước = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 55%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 7,20 - 7,21 (m, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,62 - 4,64 (m, 2 H), 3,84 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 3,63 - 3,67 (m, 2 H), 3,10 - 3,13 (m, 2 H), 2,67 - 2,69 (m, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 4 H), 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 1,91 - 1,94 (m, 3 H), 1,79 - 1,82 (m, 4 H), 1,71 - 1,75 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 569,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

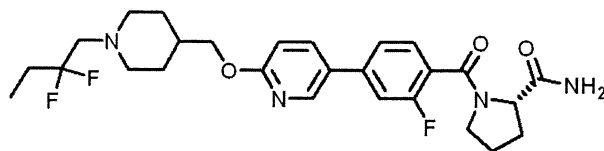
Tổng hợp hợp chất 1235: (2S,3S)-1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 5 (0,07g, 0,15mmol), EDC (0,05g, 0,30mmol), HOBt (0,04g, 0,30mmol) và DIPEA (0,13mL, 0,75mmol) được trộn trong DMF (2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. (2S,3S)-3-Hydroxypyrolidin-2-carboxamit (0,03g, 0,30mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được. Chiết hỗn hợp này với diclometan, lọc qua bộ lọc bằng nhựa được gắn với lõi Na_2SO_4 khan để loại chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 0% đến 65%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 - 8,36 (m, 1 H), 7,95 - 7,93 (m, 1 H), 7,62 - 7,51 (m, 3 H), 6,95 - 6,93 (m, 1 H), 4,48 - 4,23 (m, 3 H), 3,76 - 3,73 (m, 2 H), 3,65 - 3,61 (m, 3 H), 3,23 - 3,21 (m, 2 H), 2,51 - 2,47 (m, 2 H), 2,32 - 2,12 (m, 13 H); MS (ESI) m/z 579 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

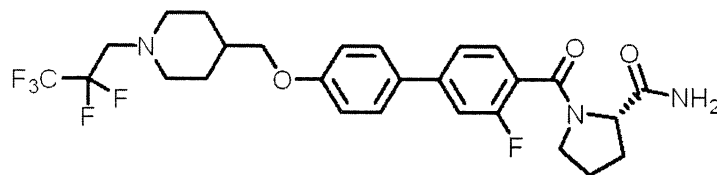
Tổng hợp hợp chất 1238: (S)-1-(4-(6-(((1-(2,2-Diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)pyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 20 (0,04g, 0,09mmol), (S)-pyrrolidin-2-carboxamit (0,02g, 0,18mmol), EDC (0,03g, 0,18mmol), HOBT (0,02g, 0,18mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,18mmol) được hòa tan trong diclometan(1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 - 8,37 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,41 - 7,39 (m, 1 H), 7,31 - 7,28 (m, 1 H), 6,93 (brs, 1 H), 6,85 (d, 1 H, $J = 8,6$ Hz), 5,59 (brs, 1 H), 4,84 - 4,81 (m, 1 H), 4,21 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 3,58 - 3,52 (m, 1 H), 3,47 - 3,41 (m, 1 H), 3,06 - 3,03 (m, 2 H), 2,79 - 2,72 (m, 2 H), 2,50 - 2,46 (m, 1 H), 2,32 (brs, 2 H), 2,16 - 1,83 (m, 8 H), 1,51 - 1,26 (m, 2 H), 1,05 - 1,01 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 567,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

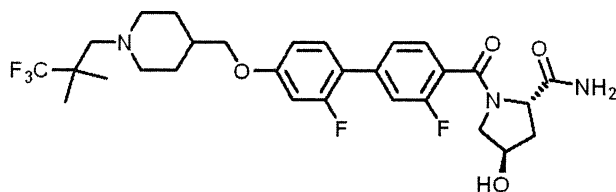
Tổng hợp hợp chất 1239: (S)-1-(3-(2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)phenoxy)biphenylcarbonylpyrrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 21 (0,05g, 0,10mmol), (S)-pyrrolidin-2-carboxamit (25mg, 0,21mmol), HATU (0,08g, 0,21mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,21mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 80°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (24mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 - 7,41 (m, 4 H), 7,32 - 7,29 (m, 1 H), 7,00 - 6,95 (m, 3 H), 5,52 (m, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,11 (m, 4 H), 2,50 - 2,46 (m, 3 H), 2,13 - 2,06 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 4 H), 1,80 - 1,52 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 558,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1240: (2S,4R)-1-(2',3-Diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2',3-diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 18 (0,20g, 0,42mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,15g, 0,84mmol), EDC (0,16g, 0,84mmol), HOBt (0,11g, 0,84mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,84mmol) được hòa tan trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,14g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

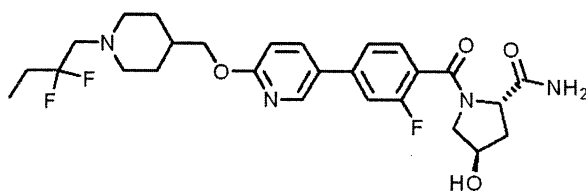
Bước 2: (2S,4R)-Metyl 1-(2',3-diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,14g, 0,23mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol(6mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,05g, 1,18mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,11g, 79%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1240: Axit (2S,4R)-1-(2',3-Diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-

carboxylic (0,11g, 0,18mmol), NH_4Cl (0,02g, 0,37mmol), HATU (0,14g, 0,37mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,37mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở 80°C . dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 - 7,41 (m, 1 H), 7,38 - 7,28 (m, 3 H), 7,13 (brs, 1 H), 6,79 - 6,70 (m, 2 H), 5,72 - 5,69 (m, 1 H), 5,00 - 4,97 (m, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 3,83 (d, 2 H, $J = 5,5$ Hz), 3,80 - 3,69 (m, 1 H), 3,48 - 3,45 (m, 1 H), 2,90 - 2,84 (m, 1 H), 2,67 - 2,59 (m, 1 H), 2,42 (s, 1 H), 2,38 - 2,26 (m, 3 H), 1,80 - 1,62 (m, 5 H), 1,43 - 1,40 (m, 2 H), 1,30 (s, 1 H), 1,13 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 584,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1241: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-Diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 20 (0,13g, 0,32mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,11g, 0,63mmol), EDC (0,12g, 0,63mmol), HOBT (0,08g, 0,63mmol) và DIPEA (0,11mL, 0,63mmol) được hòa tan trong diclorometan(3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,11g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

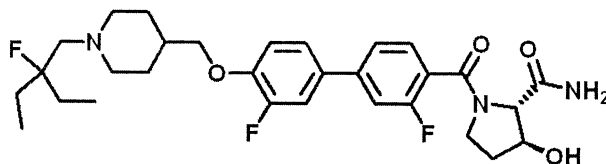
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S, 4R)-Metyl 1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-

carboxylat (0,11g, 0,20mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol(6mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. LiOH·H₂O (0,04g, 1,00mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,08g, 74%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1241: Axit (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-Diflobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,08g, 0,14mmol), NH₄Cl (0,01g, 0,29mmol), HATU (0,11g, 0,29mmol) và DIPEA (0,05mL, 0,29mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở 80°C. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 - 8,42 (m, 1 H), 8,03 - 8,00 (m, 1 H), 7,62 - 7,48 (m, 3 H), 6,93 - 6,89 (m, 1 H), 4,76 - 4,72 (m, 0,8 H), 4,45 - 4,44 (m, 1,2 H), 4,21 - 4,18 (m, 2 H), 3,79 - 3,75 (m, 1 H), 3,39 - 3,36 (m, 1 H), 3,04 - 3,01 (m, 2 H), 2,76 - 2,68 (m, 2 H), 2,37 - 2,35 (m, 1 H), 2,29 - 2,14 (m, 3 H), 2,02 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,80 (m, 3 H), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,04 - 1,00 (m, 3 H); MS (ESI) 535,1 m/z(M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1244: (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3,3'-diflobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamid

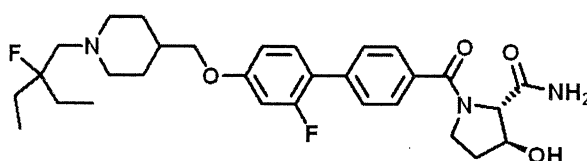


Chất trung gian 15 (0,17g, 0,37mmol), EDC (0,14g, 0,75mmol), HOBt (0,10g, 0,75mmol) và DIPEA (0,14g, 1,13mmol) được hòa tan trong diclorometan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung (2S,3S)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamid (0,07g, 0,56mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄

khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 2% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,08g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (m, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,17 (m, 1 H), 4,49 - 4,23 (m, 2 H), 3,97 (m, 2 H), 3,90 (m, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,23 (m, 3 H), 1,77 (m, 4 H), 1,69 (m, 4 H), 1,53 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) 562,3 $m/z(\text{M}^+ + \text{H})$.

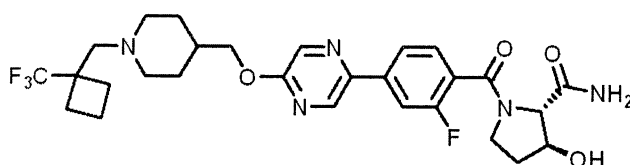
Tổng hợp hợp chất 1245: (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2'-flobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 16 (0,13g, 0,30mmol), EDC (0,11g, 0,60mmol), HOBt (0,08g, 0,60mmol) và DIPEA (0,11g, 0,90mmol) được hòa tan trong diclometan (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung (2S,3S)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit (0,05g, 0,45mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 2% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,07g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (m, 4 H), 7,41 (m, 2 H), 6,82 (m, 1 H), 4,60 - 4,21 (m, 2 H), 3,86 (m, 3 H), 3,73 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 2,54 - 2,48 (m, 2 H), 2,17 (m, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 8 H), 1,43 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) 544,2 $m/z(\text{M}^+ + \text{H})$.

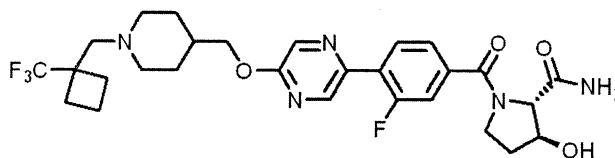
Tổng hợp hợp chất 1249: (2S,3S)-1-(2-flo-4-(5-(((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 4 (0,06g, 0,12mmol), EDC (0,04g, 0,25mmol), HOBt (0,03g, 0,25mmol) và DIPEA (0,11mL, 0,64mmol) được trộn trong DMF (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. (2S,3S)-3-Hydroxypyrolidin-2-carboxamit (0,03g, 0,25mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 7,74 - 7,70 (m, 2 H), 7,55 - 7,51 (m, 1 H), 4,53 - 4,51 (m, 2 H), 4,26 - 4,24 (m, 3 H), 3,62 - 3,48 (m, 6 H), 2,81 - 2,78 (m, 5 H), 2,40 - 1,82 (m, 9 H); MS (ESI) m/z 580 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1253: (2S,3S)-1-(3-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

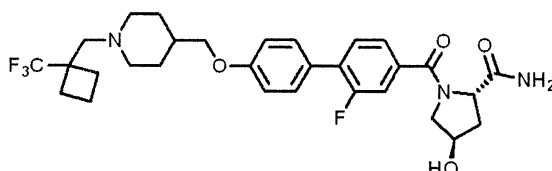


Chất trung gian 7 (0,05g, 0,10mmol), EDC (0,04g, 0,21mmol), HOBt (0,02g, 0,21mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,53mmol) được hòa tan trong DMF (5mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. (2S,3S)-3-Hydroxypyrolidin-2-carboxamit (0,02g, 0,21mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (m, 1 H), 8,36 - 8,35 (m, 1 H), 8,07 - 8,05 (m, 1 H), 7,58 - 7,53 (m, 2 H), 4,67 - 4,45 (m, 3 H), 4,32 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,76 - 3,73

(m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,04 - 3,01 (m, 2 H), 2,75 - 2,45 (m, 2 H), 2,34 - 2,32 (m, 2 H), 2,24 - 2,17 (m, 3 H), 2,06 - 1,94 (m, 6 H), 1,63- 1,60 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 580,3 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1255: (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



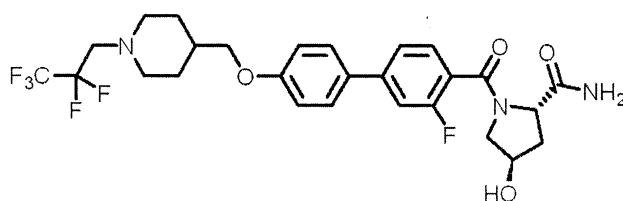
Bước 1: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 2 (0,07g, 0,15mmol), EDC (0,05g, 0,30mmol), HOBt (0,04g, 0,30mmol) và DIPEA (0,13mL, 0,75mmol) được trộn trong DMF (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung (2S,4R)-Metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,05g, 0,30mmol) vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,06g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,06g, 0,10mmol) được trộn trong THF (3mL)/ H_2O (1mL)/metanol (1mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. LiOH (0,01g, 0,50mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,03g, 54%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1255: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,03g, 0,05mmol), EDC (0,02g, 0,11mmol), HOBT (0,01g, 0,11mmol) và DIPEA (0,04mL, 0,27mmol) được trộn trong DMF (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 giờ và NH₄Cl (0,01g, 0,27mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 - 7,48 (m, 5 H), 7,36 - 7,28 (m, 2 H), 5,07 - 4,91 (m, 3 H), 4,77 - 4,44 (m, 1 H), 3,93 - 3,83 (m, 3 H), 3,78 - 3,66 (m, 1 H), 3,20 - 3,13 (m, 2 H), 2,41 - 2,13 (m, 8 H), 1,99 - 1,97 (m, 2 H), 1,91 - 1,68 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 578,1 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1256: (2S,4R)-1-(3-flu-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(3-flu-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 21 (0,10g, 0,21mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (79mg, 0,43mmol), HATU (0,16g, 0,43mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp

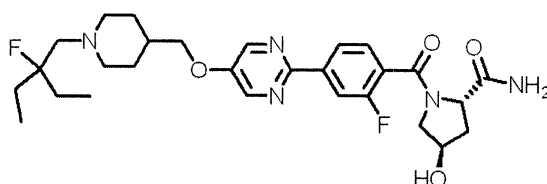
này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; etyl axetat/hexan = 5% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,12g, 94%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,20mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17mg, 0,40mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (25mL)/nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,11g, 93%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1256: Axit (2S,4R)-1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,11g, 0,19mmol), amoni clorua (0,02g, 0,38mmol), EDC (0,05g, 0,28mmol), HOBt (39mg, 0,28mmol) và DIPEA (0,04g, 0,38mmol) được hòa tan trong DMF (8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,48 - 7,44 (m, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,29 - 7,22 (m, 1 H), 6,92 - 6,89 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,82 (m, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,33 - 3,29 (m, 6 H), 2,77 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H), 1,89 - 1,86 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 574,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1257: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 14 (0,30g, 0,69mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,18g, 1,03mmol), HOBt (0,18g, 1,38mmol), EDC (0,26g, 1,38mmol) và DIPEA (0,24mL, 1,38mmol) được hòa tan trong diclometan(10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,26g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

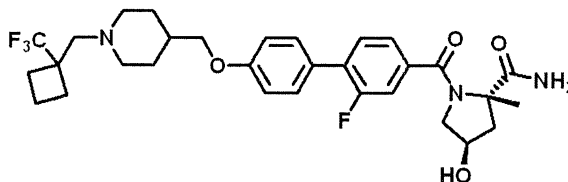
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,26g, 0,46mmol) và LiOH (0,05g, 2,31mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol(8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,24g, 94%, dầu màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1257: Axit (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,30g, 0,54mmol), amoni clorua (0,08g, 1,64mmol), HOBt (0,14g, 1,09mmol), EDC (0,21g, 1,09mmol) và DIPEA (0,18mL, 1,09mmol) được hòa tan trong diclometan(10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế

bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 - 8,59 (m, 2 H), 8,14 - 8,28 (m, 2 H), 7,41 - 7,65 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 1 H), 4,43 - 4,44 (m, 1 H), 4,04 - 4,07 (m, 2 H), 3,76 - 3,79 (m, 1 H), 3,33 - 3,38 (m, 4 H), 3,03 - 3,06 (m, 2 H), 2,46 - 2,52 (m, 2 H), 2,34 - 2,36 (m, 1 H), 2,13 - 2,19 (m, 3 H), 1,81 - 1,84 (m, 3 H), 1,66 - 1,75 (m, 4 H), 1,47 - 1,51 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 546,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1258: (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 2 (0,20g, 0,43mmol), chất trung gian 25 (0,10g, 0,51mmol), EDC (0,16g, 0,85mmol), HOBt (0,11g, 0,85mmol) và DIPEA (0,16g, 1,28mmol) được hòa tan trong diclometan (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 8 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,19g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

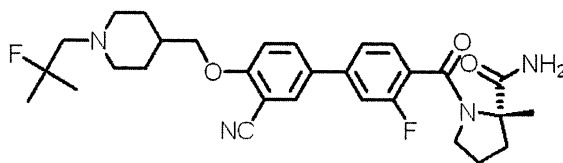
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,19g, 0,31mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,02g, 0,62mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL)/metanol (5mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 8 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất

giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1258: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,25mmol), NH₄Cl (0,04g, 0,75mmol), EDC (0,09g, 0,50mmol), HOBt (0,06g, 0,50mmol) và DIPEA (0,09g, 0,75mmol) được hòa tan trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 70°C trong 2 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (m, 3 H), 7,42 (m, 2 H), 7,03 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz), 4,61 (s, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,90 - 3,85 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 2,95 - 2,92 (m, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 2,46 (dd, 1 H, *J* = 12,8, 5,0 Hz), 2,24 (m, 4 H), 2,15 - 1,89 (s, 3 H), 1,82 (m, 3 H), 1,46 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 592,2 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1259: (S)-1-(3'-xyano-3-flu-4'-((1-(2-flu-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(3'-xyano-3-flu-4'-((1-(2-flu-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 9 (0,25g, 0,58mmol), (S)-metyl 2-methylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,21g, 1,16mmol), HOBt (0,15g, 1,16mmol), EDC (0,22g, 1,16mmol) và DIPEA (0,15g, 1,16mmol) được hòa tan trong diclometan(10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh

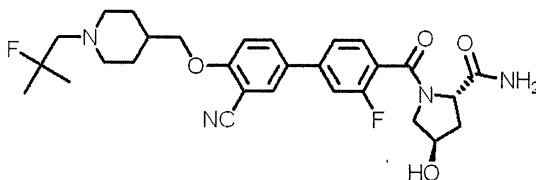
ché bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclorometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,22g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (S)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,25g, 0,45mmol) và LiOH (0,05g, 2,25mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol(8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,18g, 73%, dầu màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1259: Axit (S)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (0,18g, 0,33mmol), amoni clorua (0,05g, 1,00mmol), HOBt (0,09g, 0,66mmol), EDC (0,12g, 0,66mmol) và DIPEA (0,08g, 0,66mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (32mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,46 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 7,30 - 7,33 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 6,99 - 7,01 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 3,96 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,43 - 3,48 (m, 2 H), 3,32 - 3,34 (m, 2 H), 2,78 - 2,85 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 3 H), 1,85 - 1,97 (m, 6 H), 1,77 - 1,79 (m, 5 H), 1,48 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 539,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1261: (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 9 (0,25g, 0,58mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,21g, 1,16mmol), HOBt (0,15g, 1,16mmol), EDC (0,22g, 1,16mmol) và DIPEA (0,15g, 1,16mmol) được hòa tan trong diclometan(10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

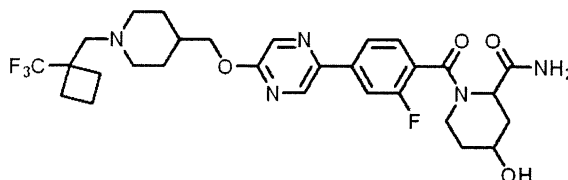
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,21g, 0,37mmol) và LiOH (0,05g, 1,89mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (16mL)/metanol(16mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,15g, 75%, dầu màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1261: Axit (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,28mmol), amoni clorua (0,05g, 0,85mmol), HOBt (0,07g, 0,56mmol), EDC (0,10g, 0,56mmol) và DIPEA (0,07g, 0,56mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 0% đến 30%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 - 7,70 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H, *J* = 7,4 Hz), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,18 - 7,20 (m, 1 H), 6,98 - 7,01 (m, 1 H), 4,67 - 4,71 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,93 - 3,95 (m, 2 H), 3,59 - 3,94 (m, 5 H), 3,27 - 3,48 (m, 4 H), 2,79 -

2,93 (m, 2 H), 2,20 -2,26 (m, 2 H), 1,91 - 2,10 (m, 6 H), 1,40 - 1,47 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 541,2 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1262: 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit



Bước 1. metyl 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxylat: Chất trung gian 4 (0,12g, 0,25mmol), metyl 4-hydroxypiperidin-2-carboxylat HCl (0,10g, 0,51mmol), EDC (0,09g, 0,51mmol), HOBt (0,06g, 0,51mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,51mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,07g, 44%) dưới dạng dầu không màu.

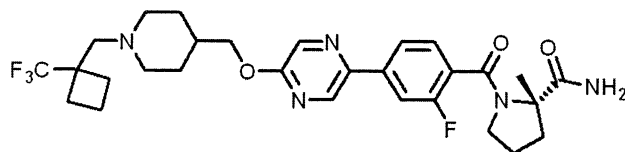
Bước 2: Axit 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxylic: Metyl 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxylat (0,07g, 0,11mmol) và LiOH·H₂O (0,01g, 0,23mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL)/nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (68mg, 99%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1262: Axit 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxylic (68mg, 0,11mmol), amoni clorua (0,01g, 0,22mmol),

EDC (0,04g, 0,22mmol), HOBt (0,03g, 0,22mmol) và DIPEA (0,04mL, 0,22mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 - 8,71 (m, 1 H), 8,32 - 8,31 (m, 1 H), 7,96 - 7,89 (m, 2 H), 7,65 - 7,42 (m, 1 H), 5,22 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,60 - 2,40 (m, 3 H), 2,31 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,10 - 1,50 (m, 9 H); MS (ESI) m/z 594,1 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1263: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 4 (0,12g, 0,25mmol), (S)-metyl 2-metylpyrolidin-2-carboxylat HCl (0,09g, 0,51mmol), EDC (0,09g, 0,51mmol), HOBt (0,06g, 0,51mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,51mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,13g, 85%) dưới dạng dầu không màu.

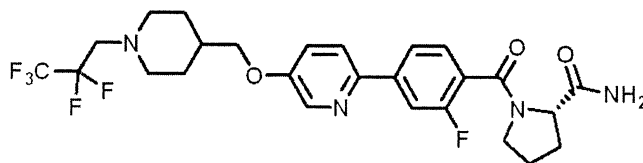
Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-

methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,13g, 0,21mmol) và LiOH·H₂O (18mg, 0,43mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL)/nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,12g, 94%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1263: Axit (S)-1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,12g, 0,20mmol), amoni clorua (0,02g, 0,41mmol), EDC (0,08g, 0,41mmol), HOBt (0,05g, 0,41mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,41mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (m, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 7,93 - 7,86 (m, 2 H), 7,61 - 7,57 (m, 1 H), 4,30 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 2,90 - 2,84 (m, 2 H), 2,49 (m, 2 H), 2,34 (m, 3 H), 2,29 (m, 2 H), 2,28 - 1,83 (m, 8 H), 1,76 (s, 3 H), 1,60 - 1,50 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 578,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1264: (S)-1-(2-flu-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid

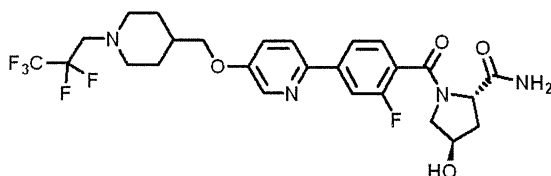


Chất trung gian 24 (0,05g, 0,10mmol), (S)-pyrrolidin-2-carboxamid (25mg, 0,21mmol), EDC (0,04g, 0,21mmol), HOBt (0,02g, 0,21mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,21mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl

bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (35mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (m, 1 H), 7,80 - 7,78 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,33 - 7,30 (m, 1 H), 6,94 (br, 1 H), 5,54 (br, 1 H), 4,84 - 4,81 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,56 - 3,40 (m, 2 H), 3,11 (m, 4 H), 2,59 - 2,45 (m, 3 H), 2,21 - 2,04 (m, 3 H), 1,92 - 1,90 (m, 3 H), 1,62 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 559,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1265: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 24 (0,10g, 0,21mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat HCl (79mg, 0,43mmol), EDC (0,08g, 0,43mmol), HOBt (0,05g, 0,43mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 50%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,11g, 86%) dưới dạng dầu không màu.

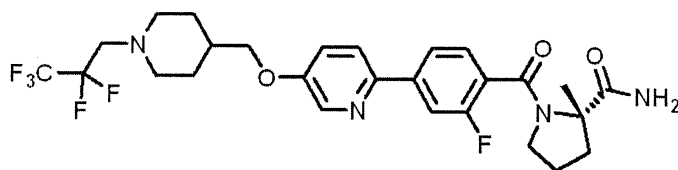
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat (0,11g, 0,18mmol) và LiOH $\cdot$ H_2O (16mg, 0,37mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL)/nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy

dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 93%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1265: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,17mmol), amoni clorua (19mg, 0,34mmol), EDC (0,06g, 0,34mmol), HOBt (0,04g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO3 MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (m, 1 H), 7,91 - 7,79 (m, 3 H), 7,65 - 7,61 (m, 1 H), 7,51 - 7,48 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,43 - 3,27 (m, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,95 (m, 3 H), 1,57(m, 2 H); MS (ESI) m/z 575,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1266: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 24 (0,10g, 0,21mmol), (S)-metyl 2-methylpyrrolidin-2-carboxylat HCl (0,07g, 0,43mmol), EDC (0,08g, 0,43mmol), HOBt (0,05g, 0,43mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm

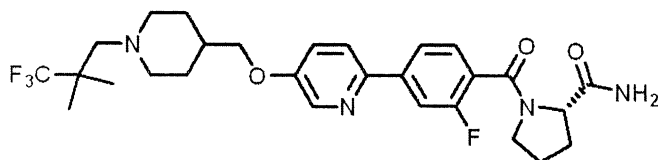
khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 40%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,11g, 86%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,11g, 0,18mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16mg, 0,37mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30mL)/nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 93%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1266: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,17mmol), amoni clorua (19mg, 0,34mmol), EDC (0,06g, 0,34mmol), HOBT (0,04g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được hòa tan trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 10 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (m, 1 H), 7,90 - 7,80 (m, 3 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,17 - 3,02 (m, 4 H), 2,43 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 2,10 - 2,01 (m, 3 H), 1,87 (m, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 574,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

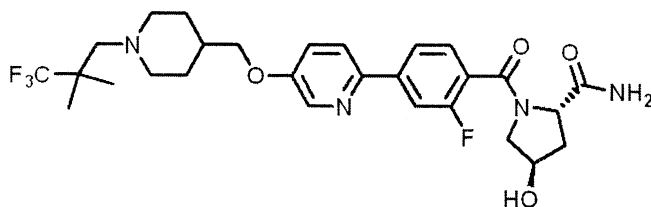
Tổng hợp hợp chất 1267: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 19 (0,05g, 0,12mmol), (S)-pyrrolidin-2-carboxamit (0,02g, 0,24mmol), EDC (0,04g, 0,24mmol), HOBt (0,03g, 0,24mmol) và DIPEA (0,04mL, 0,24mmol) được hòa tan trong diclometan (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,79 - 7,76 (m, 2 H), 7,70 - 7,68 (m, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 1 H), 7,30 - 7,27 (m, 1 H), 6,94 (brs, 1 H), 5,53 (brs, 1 H), 4,84 - 4,82 (m, 1 H), 3,91 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,56 - 3,50 (m, 1 H), 3,45 - 3,39 (m, 1 H), 2,87 - 2,85 (m, 2 H), 2,50 - 2,46 (m, 1 H), 2,42 (s, 2 H), 2,38 - 2,33 (m, 2 H), 2,15 - 2,04 (m, 2 H), 1,94 - 1,90 (m, 1 H), 1,89 - 1,81 (m, 3 H), 1,48 - 1,42 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 551,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1268: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit



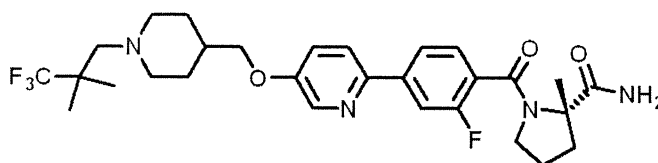
Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 19 (0,16g, 0,37mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,13g, 0,73mmol), EDC (0,14g, 0,73mmol), HOBt (0,10g, 0,73mmol) và DIPEA (0,13mL, 0,73mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,17g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (0,17g, 0,29mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3mL)/metanol(3mL)/nước (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. LiOH·H₂O (0,06g, 1,48mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,12g, 71%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1268: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (0,12g, 0,21mmol), NH₄Cl (0,11g, 2,16mmol), EDC (0,08g, 0,43mmol), HOBt (0,05g, 0,43mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,43mmol) được trộn trong DMF (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và được khuấy tiếp ở 80°C trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; metanol/diclorometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 - 8,33 (m, 1 H), 7,90 - 7,79 (m, 3 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 - 7,46 (m, 1 H), 4,75 (t, 1 H *J* = 8,4 Hz), 4,45 - 4,43 (m, 1 H), 3,98 - 3,95 (m, 2 H), 3,79 - 3,76 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,91 - 2,88 (m, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 2,39 - 2,34 (m, 3 H), 2,34 - 2,14 (m, 1 H), 1,83 - 1,80 (m, 3 H), 1,49 - 1,14 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 567,1 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1269: (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 19 (0,20g, 0,44mmol), (S)-metyl 2-metylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,15g, 0,88mmol), EDC (0,16g, 0,88mmol), HOBt (0,11g, 0,88mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,88mmol) được hòa tan trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

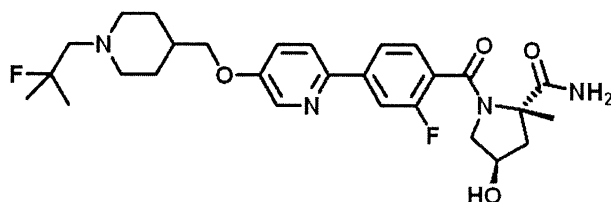
Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,21g, 0,36mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,07g, 1,81mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL)/metanol (6mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,12g, 58%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1269: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (0,12g, 0,21mmol), NH_4Cl (0,11g, 2,12mmol), EDC (0,08g, 0,42mmol), HOBt (0,05g, 0,42mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,42mmol) được hòa tan trong DMF (10mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và được khuấy tiếp ở 80°C trong 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,07g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 - 8,38 (m, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 2 H), 7,69 - 7,67 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,30 - 7,27 (m, 1 H), 7,16 (brs, 1 H), 5,41 (brs, 1 H), 3,91 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,53 - 3,48 (m, 2 H), 2,87 - 2,85 (m, 2 H), 2,72 - 2,64 (m, 1

H), 2,42 (s, 2 H), 2,39 - 2,33 (m, 2 H), 1,96 - 1,79 (m, 6 H), 1,66 (s, 3 H), 1,48 - 1,41 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 565,2 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1271: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 32 (0,45g, 1,11mmol), EDC (0,42g, 2,22mmol), HOBt (0,30g, 2,22mmol) và DIPEA (0,43g, 3,33mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung chất trung gian 25 (0,26g, 1,33mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,41g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

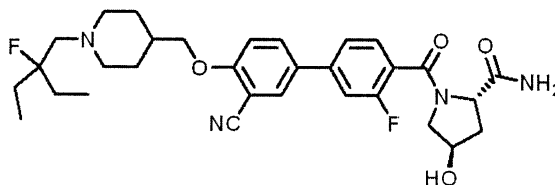
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,40g, 0,73mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (0,03g, 1,46mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL)/metanol (6mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,38g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1271: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-

carboxylic (0,36g, 0,67mmol), EDC (0,26g, 1,35mmol), HOBt (0,18g, 1,35mmol) và DIPEA (0,26g, 2,03mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH_4Cl (0,11g, 2,03mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Và sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (SO_3H trên Si), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 12%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,88 - 7,78 (m, 3 H), 7,53 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,47 (dd, 1 H, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 4,42 (m, 1 H), 3,97 (d, 2 H, $J = 5,9$ Hz), 3,75 (dd, 1 H, $J = 11,0, 5,2$ Hz), 3,42 (dd, 1 H, $J = 10,9, 3,5$ Hz), 3,05 - 3,03 (m, 2 H), 2,51 - 2,44 (m, 3 H), 2,21 - 2,15 (m, 2 H), 2,05 (dd, 1 H, $J = 13,0, 4,1$ Hz), 1,88 (s, 3H), 1,81 (m, 3 H), 1,53 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 531,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1272: (2S,4R)-1-(3'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

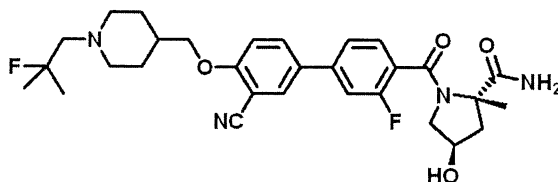


Chất trung gian 22 (0,12g, 0,26mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,08g, 0,52mmol), HOBt (0,07g, 0,52mmol), EDC (0,10g, 0,52mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,52mmol) được hòa tan trong diclometan(10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,07g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,25 - 7,29 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 1 H), 4,43 - 4,54 (m, 1 H), 4,03 - 4,05 (m, 2 H), 3,75 - 3,79 (m, 1 H), 3,35 - 3,38 (m, 1 H), 3,07 - 3,09 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m,

2 H), 2,34 - 2,38 (m, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 3 H), 1,86 - 1,89 (m, 3 H), 1,67 - 1,77 (m, 4 H), 1,49 - 1,55 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 569,3 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1276: (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 9 (0,40g, 0,93mmol), EDC (0,35g, 1,86mmol), HOBT (0,25g, 1,86mmol) và DIPEA (0,36g, 2,80mmol) được hòa tan trong diclometan (8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung chất trung gian 25 (0,21g, 1,12mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,32g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

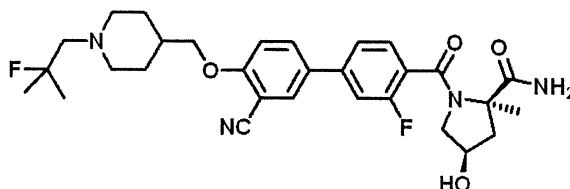
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (2S,4R)-Metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,30g, 0,52mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (0,02g, 1,05mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (4mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở $50^\circ C$ trong 6 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1276: Axit (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-

carboxylic (0,20g, 0,36mmol), EDC (0,13g, 0,72mmol), HOBt (0,09g, 0,72mmol) và DIPEA (0,14g, 1,08mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH_4Cl (0,05g, 1,08mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Và sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và cô bằng cách cho qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE). Tinh chế phần cô thu được bằng sắc ký (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 3% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 7,97 (dd, 1 H, $J = 10,2, 7,8$ Hz), 7,59 - 7,50 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H, $J = 8,9$ Hz), 4,55 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,09 - 3,06 (m, 2 H), 2,55 - 2,50 (m, 3 H), 2,21 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,93 (s, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H)

Tổng hợp hợp chất 1277: (2R,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



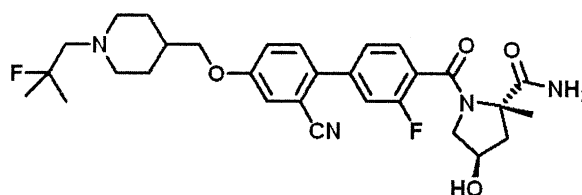
Bước 1: (2R,4R)-metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 9 (0,40g, 0,93mmol), EDC (0,35g, 1,86mmol), HOBt (0,25g, 1,86mmol) và DIPEA (0,36g, 2,80mmol) được hòa tan trong diclometan (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung chất trung gian 26 (0,21g, 1,12mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,19g, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2R,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (2R,4R)-Metyl 1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,18g, 0,31mmol) và LiOH·H₂O (0,02g, 0,63mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (4mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 8 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,17g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1277: Axit (2R,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,27mmol), EDC (0,10g, 0,54mmol), HOBt (0,07g, 0,54mmol) và DIPEA (0,10g, 0,81mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH₄Cl (0,04g, 0,81mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và cô bằng cách cho qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE). Tinh chế phần cô thu được bằng sắc ký (SiO₂, lõi 4g; metanol/diclometan = 3% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 1 H, *J* = 2,3 Hz), 7,95 (dd, 1 H, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,59 - 7,51 (m, 3 H), 7,29 (d, 1 H, *J* = 8,9 Hz), 4,36 (m, 1 H), 4,05 (d, 2 H, *J* = 6,1 Hz), 3,76 - 3,72 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,07 - 3,04 (m, 2 H), 2,53 - 2,47 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,26 (m, 3H), 1,85 (m, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,55 - 1,50 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 555,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1278: (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 6 (0,35g, 0,81mmol), EDC (0,31g, 1,63mmol), HOBt (0,22g, 1,63mmol) và DIPEA (0,31g, 2,45mmol) được hòa tan trong diclometan (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung chất trung gian 25 (0,19g, 0,98mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. . Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/diclometan = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,16g, 34%) dưới dạng dầu màu vàng.

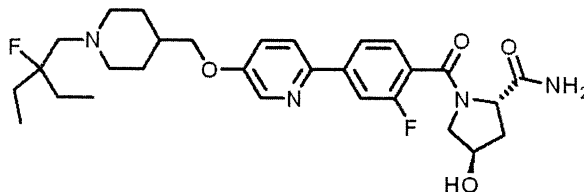
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (2S,4R)-Metyl 1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,16g, 0,28mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,03g, 0,56mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (4mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 8 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1278: Axit (2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (0,14g, 0,25mmol), EDC (0,09g, 0,50mmol), HOBt (0,06g, 0,50mmol) và DIPEA (0,09g, 0,75mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH_4Cl (0,04g, 0,75mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18;

axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và cô bằng cách cho qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE). Tinh chế phần cô thu được bằng sắc ký (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 3% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 - 7,53 (m, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 3 H), 7,33 (dd, 1 H, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 4,45 (m, 1 H), 3,94 (d, 2 H, $J = 5,8$ Hz), 3,77 (m, 1 H), 3,47 - 3,43 (m, 1 H), 3,06 - 3,03 (m, 2 H), 2,55 - 2,46 (m, 3 H), 2,21 - 2,15 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,90 (s, 3H), 1,82 (m, 3 H), 1,52 - 1,46 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 555,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

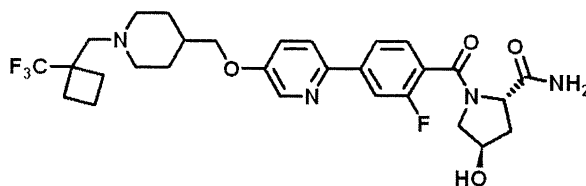
Tổng hợp hợp chất 1279: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 29 (0,07g, 0,16mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,05g, 0,32mmol), EDC (0,04g, 0,32mmol), HOBT (0,06g, 0,32mmol) và DIPEA (0,05mL, 0,32mmol) được hòa tan trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/diclometan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 - 8,35 (m, 1 H), 7,79 - 7,90 (m, 3 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 1 H), 4,43 - 4,44 (m, 1 H), 3,95 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,02 - 3,05 (m, 2 H), 2,45 - 2,51 (m, 2 H), 2,34 - 2,39 (m, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 3 H), 1,66 - 2,83 (m, 7 H), 1,46 - 1,52 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 545,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

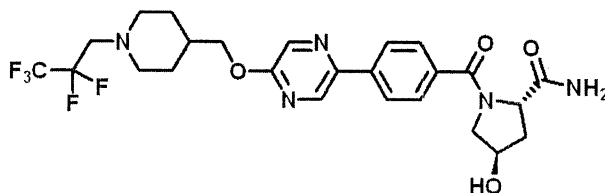
Tổng hợp hợp chất 1280: (2S,4R)-1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 27 (0,06g, 0,12mmol), EDC (0,04g, 0,25mmol), HOBt (0,03g, 0,25mmol) và DIPEA (0,11mL, 0,64mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. (2S,4R)-4-Hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,04g, 0,25mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (m, 1 H), 7,87 - 7,75 (m, 3 H), 7,60 - 7,58 (m, 1 H), 7,47 - 7,44 (m, 1 H), 4,72 - 4,70 (m, 2 H), 4,40 (brs, 1 H), 4,00 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz), 3,72 - 3,79 (m, 2 H), 3,41 - 3,32 (m, 3 H), 2,40 - 2,27 (m, 6 H), 2,12 - 2,02 (m, 7 H), 1,79 - 1,62 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 579,2 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1281: (2S,4R)-4-Hydroxy-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit

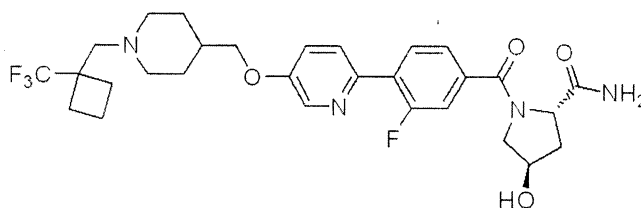


Chất trung gian 28 (0,09g, 0,20mmol), EDC (0,07g, 0,40mmol), HOBt (0,05g, 0,40mmol) và DIPEA (0,17mL, 1,01mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. (2S,4R)-4-

Hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,06g, 0,40mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước (10mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng nước và làm khô. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,09 - 8,07 (m, 2 H), 7,78 - 7,76 (m, 2 H), 4,45 (brs, 1 H), 4,29 (d, 2 H, $J = 6,2$ Hz), 3,95 - 3,91 (m, 1 H), 3,51 (d, 1 H, $J = 12,0$ Hz), 3,23 - 3,07 (m, 5 H), 2,49 (t, 2 H, $J = 12,0$ Hz), 2,41 - 2,38 (m, 1 H). 2,20 - 2,12 (m, 1 H). 1,88 - 1,85 (m, 3 H), 1,52 - 1,49 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 558,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1286: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

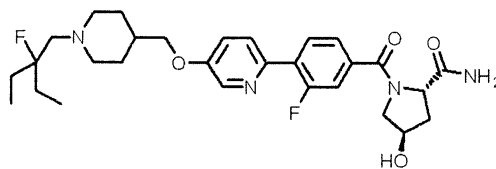


Chất trung gian 30 (0,08g, 0,17mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,03g, 0,20mmol), HATU (0,13g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO3 MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (m, 1 H), 7,97 - 7,93 (m, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 1 H), 7,59 - 7,50 (m, 3 H), 4,89 - 4,73 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 3,99 -

3,89 (m, 2 H), 3,87 - 3,73 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 2,96 - 2,93 (m, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 2,38 - 1,83 (m, 12 H), 1,59 - 1,41 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 579,2 ($M^+ + H$).

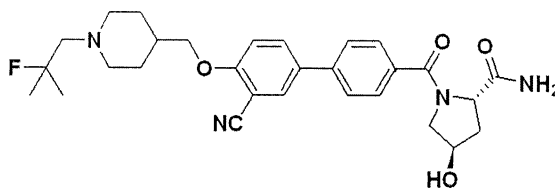
Tổng hợp hợp chất 1287: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 34 (0,07g, 0,16mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,05g, 0,32mmol), HOBt (0,04g, 0,32mmol), EDC (0,06g, 0,32mmol) và DIPEA (0,05mL, 0,32mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,33 (m, 1 H), 7,90 - 7,86 (m, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 3 H), 4,70 - 4,66 (m, 1 H), 4,38 (s, 1 H), 4,02 - 4,01 (m, 2 H), 3,86 - 3,82 (m, 1 H), 3,74 - 3,71 (m, 2 H), 3,45 - 3,39 (m, 3 H), 3,18 - 3,08 (m, 2 H), 2,39 - 2,21 (m, 1 H), 2,10 - 2,06 (m, 4 H), 1,86 - 1,72 (m, 6 H), 0,96 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 545,2 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1288: (2S,4R)-1-(3'-xyano-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

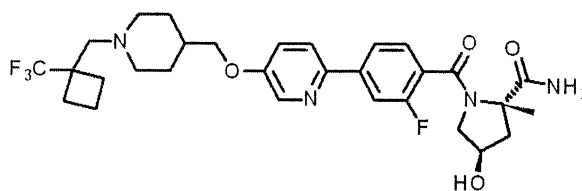


Chất trung gian 38 (0,07g, 0,17mmol), EDC (0,06g, 0,34mmol), HOBt (0,04g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06g, 0,51mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua

(0,03g, 0,20mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp này với etyl axetat, lọc qua bộ lọc bằng nhựa được gắn với lõi Na_2SO_4 khan để loại chất rắn còn lại và lớp nước và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C_{18} ; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (m, 2 H), 7,71 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H, $J = 6,4$ Hz), 4,24 (s, 2 H), 4,01 (d, 2 H, $J = 6,3$ Hz), 3,87 (m, 1 H), 3,52 (d, 1 H, $J = 11,2$ Hz), 3,05 - 3,02 (m, 2 H), 2,52 (s, 1 H), 2,46 (s, 1 H), 2,33 (m, 1 H), 2,22 - 2,13 (m, 3 H), 1,91 - 1,85 (m, 3 H), 1,45 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 523,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1290: (2S,4R)-1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid



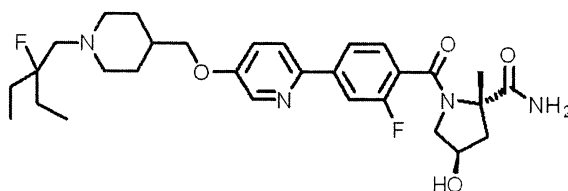
Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 27 (0,30g, 0,64mmol), EDC (0,24g, 1,28mmol), HOBt (0,17g, 1,28mmol) và DIPEA (0,56mL, 3,21mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,77mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,18g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,18g, 0,29mmol) và LiOH (0,03g, 1,48mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (9mL)/metanol (3mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (25mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1290: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,25mmol), EDC (0,09g, 0,50mmol), HOBt (0,06g, 0,50mmol) và DIPEA (0,22mL, 1,26mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và NH₄Cl (0,02g, 0,50mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1 H), 7,71 - 7,63 (m, 2 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,28 - 7,25 (m, 2 H), 7,01 (brs, 1 H), 5,93 (brs, 1 H), 4,41 - 4,38 (m, 1 H), 3,90 - 3,89 (m, 2 H), 3,68 - 3,64 (m, 1 H), 3,59 - 3,58 (m, 1 H), 2,67 - 2,48 (m, 3 H), 2,27 - 2,16 (m, 3 H), 2,02 - 1,95 (m, 4 H), 1,90 - 1,17 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 593,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1291: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 29 (0,25g, 0,57mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,22g, 1,15mmol), HOBt (0,15g, 1,15mmol), EDC (0,22g, 1,15mmol) và DIPEA (0,14g, 1,15mmol) được hòa tan trong metylen clorua (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,22g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

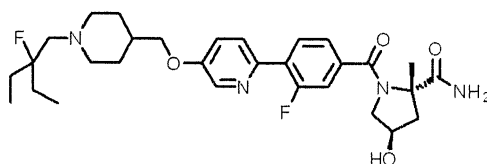
Bước 2: Axit 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoic: (2S,4R)-Metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,22g, 0,38mmol) và LiOH (0,04g, 1,91mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12mL)/metanol(12mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,20g, 93%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1291: Axit 4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoic (0,27g, 0,48mmol), amoni clorua (0,07g, 1,44mmol), HOBt (0,13g, 0,96mmol), EDC (0,18g, 0,96mmol) và DIPEA (0,17mL, 0,96mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15mL) ở 80°C. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh

chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,90 - 7,80 (m, 3 H), 7,57 - 7,48 (m, 2 H), 4,46 - 4,43 (m, 1 H), 4,00 - 3,98 (m, 2 H), 3,78 - 3,74 (m, 1 H), 3,46 - 3,42 (m, 1 H), 3,14 - 3,11 (m, 2 H), 2,64 - 2,58 (m, 2 H), 2,51 - 2,46 (m, 1 H), 2,38 - 2,20 (m, 1 H), 2,09 - 2,04 (m, 1 H), 1,90 - 1,85 (m, 6 H), 1,78 - 1,68 (m, 5 H), 1,54 - 1,51 (m, 2 H), 0,93 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) *m/z* 559,2 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1292: (2*S*,4*R*)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2*S*,4*R*)-metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 34 (0,25g, 0,57mmol), (2*S*,4*R*)-metyl 4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,22g, 1,15mmol), HOBt (0,15g, 1,15mmol), EDC (0,22g, 1,15mmol) và DIPEA (0,20mL, 1,15mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

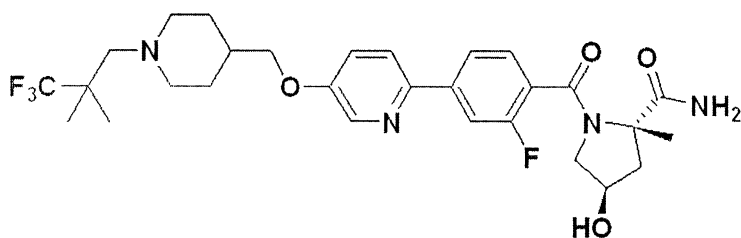
Bước 2: Axit (2*S*,4*R*)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (2*S*,4*R*)-Metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,30g, 0,52mmol) và LiOH (0,06g, 2,61mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (8mL)/nước (2mL) ở 50°C. Khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn

hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,28g, 95%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1292: Axit (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,29g, 0,51mmol), amoni clorua (0,08g, 1,55mmol), HOBt (0,14g, 1,03mmol), EDC (0,19g, 1,03mmol) và DIPEA (0,18mL, 1,03mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 80°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,13g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, 1 H, *J* = 3. 0 Hz), 7,94 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 4,48 - 4,43 (m, 1 H), 4,02 - 4,01 (m, 2 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,57 - 3,53 (m, 1 H), 3,33 - 3,21 (m, 2 H), 2,89 - 2,77 (m, 2 H), 2,55 - 2,42 (m, 3 H), 2,10 - 2,06 (m, 1 H), 1,97 - 1,90 (m, 6 H), 1,82 - 1,72 (m, 4 H), 1,64 - 1,61 (m, 2 H), 0,95 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) *m/z* 560,2 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1294: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 19 (0,30g, 0,66mmol), EDC (0,25g, 1,32mmol), HOBt (0,17g, 1,32mmol) và DIPEA (0,35mL, 1,98mmol) được hòa tan trong metylen clorua (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Chất trung gian 25 (0,15g, 0,79mmol) được bổ sung vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 14 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong

nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 63%) dưới dạng dầu màu vàng.

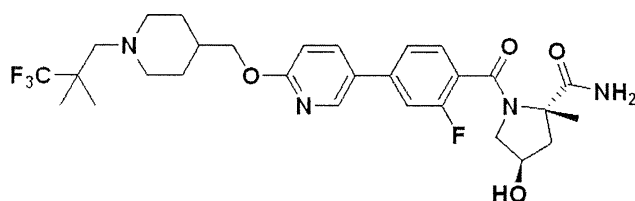
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,25g, 0,42mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,02g, 0,84mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (4mL)/nước (3mL) ở 50°C . dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 8 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,21g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1294: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,26mmol), EDC (0,10g, 0,51mmol), HOBt (0,07g, 0,51mmol) và DIPEA (0,10g, 0,77mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH_4Cl (0,04g, 0,77mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Và sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/metylen clorua = 0% đến 10%) và cô. Tinh chế phần cô thu được một lần nữa bằng sắc ký (Waters, C_{18} ; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, 1 H, 2,8 Hz), 7,84 (m, 3 H), 7,58 (t, 1 H, 7,5 Hz), 7,51 (dd, 1 H, 8,8, 3,0 Hz), 4,00 (d, 2 H, 5,8 Hz), 3,59 (t, 2 H, 6,6 Hz), 3,09 (m,

2 H), 2,58 (s, 1 H), 2,52 (s, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,25 (t, 2 H, $J = 11,4$ Hz), 2,09 - 2,00 (m, 3 H), 1,87 - 1,85 (m, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,51 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 581,2 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1295: (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



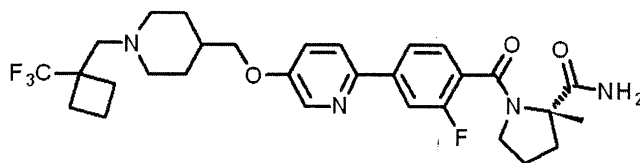
Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 17 (0,30g, 0,66mmol), EDC(0,25g, 1,32mmol), HOBt (0,18g, 1,32mmol) và DIPEA (0,25g, 1,98mmol) được hòa tan trong metylen clorua (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung chất trung gian 25 (0,15g, 0,79mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,25g, 0,42mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (0,02g, 0,84mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (4mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở $50^\circ C$ trong 5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một lượng nhỏ dung dịch HCl 12N trong nước vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,19g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1295: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,15g, 0,26mmol), EDC (0,10g, 0,51mmol), HOBt (0,07g, 0,51mmol) và DIPEA (0,10g, 0,77mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH₄Cl (0,04g, 0,77mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Và sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,11g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (d, 1 H, *J* = 2,5 Hz), 8,03 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 2,6 Hz), 7,56 (d, 2 H, *J* = 3,9 Hz), 7,51 (d, 1 H, *J* = 11,1 Hz), 6,93 (d, 1 H, *J* = 8,7 Hz), 4,47 (m, 1 H), 4,18 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz), 3,77 (dd, 1 H, *J* = 11,0, 5,2 Hz), 3,45 (dd, 1 H, *J* = 10,9, 3,7 Hz), 2,89 - 2,87 (m, 2 H), 2,49 (dd, 1 H, *J* = 13,4, 5,6 Hz), 2,43 (s, 1 H), 2,35 (t, 2 H, *J* = 10,9 Hz), 2,08 (dd, 1 H, *J* = 13,2, 4,1 Hz), 1,89 (s, 3 H), 1,77 (m, 3 H), 1,43 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 581,1 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1297: (S)-1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flu-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 27 (0,15g, 0,32mmol), EDC (0,12g, 0,64mmol), HOBt (0,08g, 0,64mmol) và DIPEA (0,28mL, 1,60mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. (S)-metyl 2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,07g, 0,64mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua.

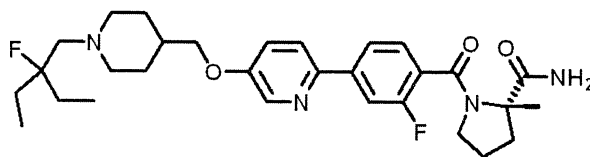
Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,12g, 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic:(S)-Metyl 1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,12g, 0,20mmol) và LiOH (0,02g, 1,01mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (9mL)/metanol (3mL)/nước (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và được khuấy tiếp ở 60°C trong 5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 85%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1297: Axit (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,17mmol), EDC (0,06g, 0,34mmol), HOBt (0,04g, 0,34mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,86mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. NH_4Cl (0,01g, 0,34mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 - 8,37 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,46 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,31 - 7,13 (m, 1 H), 7,12 (brs, 1 H), 5,43 (brs, 1 H), 3,92 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 3,53 - 3,48 (m, 2 H), 3,03 - 2,89 (m, 2 H), 2,67 - 2,65 (m, 3 H), 2,32 - 2,18 (m, 6 H), 2,08 - 0,98 (m, 13 H); MS (ESI) m/z 577,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1299: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (S)-metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 29 (0,15g, 0,34mmol), (S)-metyl 2-methylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,12g, 0,69mmol), EDC (0,09g, 0,69mmol), HOBt (0,13g, 0,69mmol) và DIPEA (0,12mL, 0,69mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,19g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

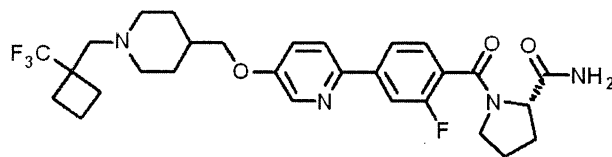
Bước 2: Axit (S)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (S)-Metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,19g, 0,34mmol) và LiOH (0,04g, 1,70mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (4mL)/metanol(4mL)/nước (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl 1M trong nước(10mL) và nước (20mL) vào dịch cô đặc này và khuấy. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,16g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1299: Axit (S)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,16g, 0,29mmol), NH₄Cl (0,04g, 0,89mmol), EDC (0,08g, 0,59mmol), HOBt (0,11g, 0,59mmol) và DIPEA (0,10mL, 0,596mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/metylen clorua = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,73 - 7,76 (m, 2 H), 7,65 - 7,67 (m, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 3,88 - 3,89 (m, 2 H), 3,46 - 3,49 (m, 2 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,10 - 2,17 (m, 2 H), 1,82 - 1,89 (m, 8 H), 1,54 - 1,78 (m, 5 H), 1,41 - 1,46 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 543,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1300: (S)-1-(2-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit

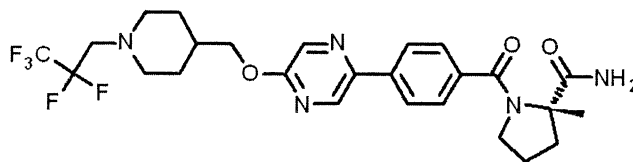


Chất trung gian 27 (0,07g, 0,15mmol), EDC (0,05g, 0,30mmol), HOBT (0,04g, 0,30mmol) và DIPEA (0,13mL, 0,75mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. (S)-pyrrolidin-2-carboxamit (0,03g, 0,30mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 5%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (m, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H, $J = 12,0$ Hz), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,29 - 7,26 (m, 1 H), 6,95 (brs, 1 H), 5,71 (brs, 1 H), 4,83 - 4,80 (m, 1 H), 3,92 - 3,89 (m, 2 H), 3,54 - 3,50 (m, 1 H), 3,44 - 3,40 (m, 1 H), 2,92

- 2,90 (m, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 2,46 - 2,42 (m, 5 H), 2,28 - 1,88 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 563,2 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1301: (S)-2-Metyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (S)-metyl 2-metyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 28 (0,09g, 0,20mmol), EDC (0,07g, 0,40mmol), HOBt (0,05g, 0,40mmol) và DIPEA (0,17mL, 1,01mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. (S)-Metyl 2-metylpyrrolidin-2-carboxylat (0,05g, 0,40mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 60°C trong 24 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước (20mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng nước và làm khô. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 5% đến 70%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

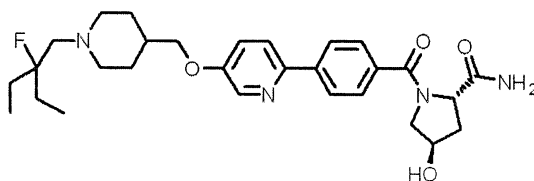
Bước 2: Axit (S)-2-metyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 2-metyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylat (0,03g, 0,05mmol) và LiOH (0,01g, 0,28mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12mL)/metanol (4mL)/nước (4mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được khuấy tiếp ở 60°C trong 2 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,03g, 96%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1301: Axit (S)-2-Metyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylic (0,03g, 0,05mmol), EDC (0,02g, 0,10mmol), HOBt (0,01g, 0,10mmol) và DIPEA (0,04mL, 0,27mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. NH_4Cl (0,01g, 0,10mmol) được bổ sung vào đó. Và hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào dịch cô đặc thu được và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 12g; metanol/metylen clorua = 0% đến 10%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,59 - 7,57 (m, 2 H), 7,16 (brs, 1 H), 5,52 (brs, 1 H), 4,23 (d, 2 H, $J = 4,0$ Hz) 3,57 (m, 2 H), 3,13 - 3,11 (m, 1 H), 3,04 - 2,96 (m, 1 H), 2,39 - 2,36 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,90 - 1,84 (m, 9 H), 1,49 - 1,46 (m, 1 H), 1,27 - 1,23 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 556,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1305: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

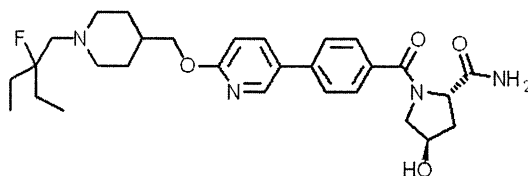


Chất trung gian 35 (0,08g, 0,19mmol), (2S,4R)-4-hydroxy pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,06g, 0,38mmol), HOBt (0,05g, 0,38mmol), EDC (0,07g, 0,38mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,38mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,97 - 7,91 (m, 2 H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,71 - 7,50 (m, 2 H), 7,44 - 7,41 (m, 1 H), 4,72 - 4,70 (m, 1 H), 4,60

(s, 1 H), 3,98 - 3,96 (m, 2 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,78 - 3,43 (m, 4 H), 3,35 - 3,25 (m, 1 H), 3,12 - 3,03 (m, 2 H), 2,35 - 2,30 (m, 1 H), 2,10 - 2,01 (m, 4 H), 1,87 - 1,74 (m, 6 H), 0,95 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 527,3 ($M^+ + H$).

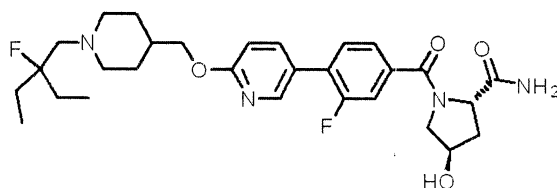
Tổng hợp hợp chất 1306: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 36 (0,08g, 0,19mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,06g, 0,38mmol), HOBt (0,05g, 0,38mmol), EDC (0,07g, 0,38mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,38mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,33 (m, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 1 H), 7,70 - 7,49 (m, 4 H), 6,86 - 6,83 (m, 1 H), 4,71 - 4,67 (m, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,12 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,87 - 3,77 (m, 1 H), 3,45 (d, 1 H, $J = 11,4$ Hz), 2,98 (d, 2 H, $J = 11,8$ Hz), 2,44 (m, 2 H), 2,34 - 2,28 (m, 1 H), 2,12 - 1,99 (m, 3 H), 1,75 - 1,60 (m, 7 H), 1,44 - 1,35 (m, 2 H), 0,85 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 527,3 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1307: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

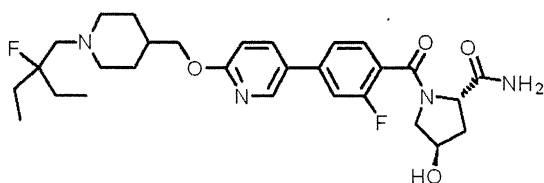


Chất trung gian 41 (0,08g, 0,18mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,06g, 0,37mmol), HOBt (0,05g, 0,37mmol), EDC (0,07g, 0,37mmol) và

DIPEA (0,06mL, 0,37mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1 H), 7,94 - 7,86 (m, 1 H), 7,58 - 7,46 (m, 3 H), 6,87 - 6,84 (m, 1 H), 4,70 - 4,66 (m, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,13 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,86 - 3,82 (m, 1 H), 3,45 - 3,42 (m, 1 H), 2,98 (d, 2 H, $J = 11,5$ Hz), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 2,34 - 2,29 (m, 1 H), 2,11 - 2,02 (m, 3 H), 1,76 - 1,60 (m, 7 H), 1,44 - 1,38 (m, 2 H), 0,85 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 545,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1308: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit

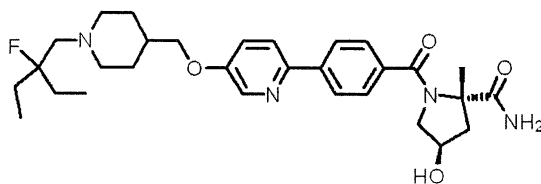


Chất trung gian 37 (0,08g, 0,18mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,06g, 0,37mmol), HOBt (0,05g, 0,37mmol), EDC (0,07g, 0,37mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,37mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 - 8,39 (m, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 1 H), 7,58 - 7,41 (m, 3 H), 6,86 - 6,84 (m, 1 H), 4,68 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 4,37 (s, 1 H), 4,13 - 4,11 (m, 2 H), 3,73 - 3,69 (m, 1 H), 3,31 (d, 1 H, $J = 11,6$ Hz), 2,98 - 2,95 (m, 2 H), 2,45 - 2,39

(m, 2 H), 2,35 - 2,28 (m, 1 H), 2,11 - 2,05 (m, 3 H), 1,75 - 1,60 (m, 7 H), 1,40 - 1,37 (m, 2 H), 0,85 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 545,3 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1309: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 35 (0,25g, 0,60mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,23g, 1,20mmol), HOBt (0,16g, 1,20mmol), EDC (0,23g, 1,20mmol) và DIPEA (0,21mL, 1,20mmol) được hòa tan trong metylen clorua (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/metylen clorua = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

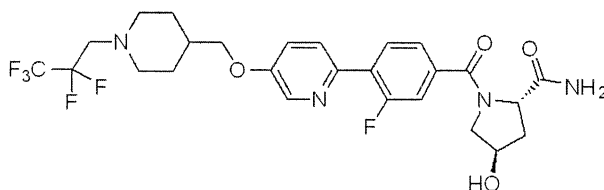
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,25g, 0,45mmol) và LiOH (0,05g, 2,27mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol (8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,24g, 99%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1309: Axit (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,24g, 0,45mmol), amoni clorua (0,07g, 1,35mmol), HOBt (0,12g, 0,90mmol), EDC (0,17g, 0,90mmol) và DIPEA (0,16mL, 0,90mmol) được hòa tan trong

N,N-dimetylformamit (12mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 80°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 0% đến 30%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 - 8,35 (m, 1 H), 7,93 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,66 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 7,55 - 7,51 (m, 2 H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,46 - 4,43 (m, 1 H), 3,90 - 3,87 (m, 2 H), 3,69 - 3,53 (m, 2 H), 3,00 - 2,72 (m, 3 H), 2,70 - 2,14 (m, 4 H), 2,04 - 1,89 (m, 3 H), 1,82 - 1,44 (m, 10 H), 1,28 - 1,25 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, $J = 7,5$ Hz); MS (ESI) m/z 541,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

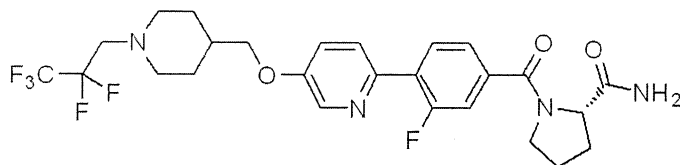
Tổng hợp hợp chất 1311: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 33 (0,08g, 0,17mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,03g, 0,20mmol), HATU (0,13g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được trộn trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; 0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước/axetonitril = 5% đến 65%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 41%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,96 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,82 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 7,60 - 7,50 (m, 3 H), 4,76 (t, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 4,45 (s, 1 H), 4,01 (d, 2 H, $J = 5,8$ Hz), 3,92 (dd, 1 H, $J = 11,4, 3,4$ Hz), 3,52 (d, 1 H, $J = 11,4$ Hz), 3,16 - 3,04 (m, 4 H), 2,47 - 2,37 (m, 3 H), 2,17 - 2,10 (m, 1 H), 1,88 (d, 3 H, $J = 10,2$ Hz), 1,51 (q, 2 H, $J = 11,5$ Hz); MS (ESI) m/z 575,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

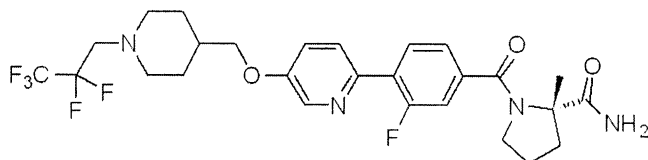
Tổng hợp hợp chất 1312: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 33 (0,05g, 0,10mmol), (S)-pyrolidin-2-carboxamit (0,01g, 0,16mmol), EDC (0,03g, 0,16mmol), HOBt (0,02g, 0,16mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,21mmol) được hòa tan trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 15 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; 0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước/axetonitril = 5% đến 65%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 8,05 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,80 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 7,44 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,3 Hz), 7,35 (td, 2 H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 6,94 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 4,77 (t, 1 H, *J* = 6,3 Hz), 3,93 (d, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 3,66 - 3,60 (m, 1 H), 3,56 - 3,50 (m, 1 H), 3,14 (bs, 4 H), 2,56 (bs, 2 H), 2,46 - 2,38 (m, 1 H), 2,17 - 2,04 (m, 2 H), 1,91 - 1,83 (m, 4 H), 1,61 (bd, 2 H, *J* = 8,3 Hz); MS (ESI) *m/z* 559,2 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1313: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 33 (0,10g, 0,21mmol), (S)-metyl 2-metylpyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,05g, 0,28mmol), EDC (0,08g, 0,43mmol), HOBt (0,05g, 0,43mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,43mmol) được trộn trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 15 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều

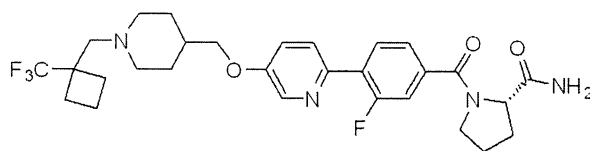
kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; 0,1%-hexan aqueous solution/ethyl axetat = 20% đến 45%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,11g, 91%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Axit (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,15g, 0,25mmol) và LiOH (0,01g, 0,51mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL)/nước (3mL)/metanol(3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 15 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,14g, 98%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1313: Axit (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,14g, 0,25mmol), amoni clorua (0,02g, 0,50mmol), EDC (0,09g, 0,50mmol), HOBt (0,06g, 0,56mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,50mmol) được hòa tan trong DMF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 15 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; 0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước/axetonitril = 5% đến 65%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,08g, 60%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,94 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (dd, 1 H, $J = 8,7, 1,6$ Hz), 7,53 - 7,46 (m, 3 H), 4,00 (d, 2 H, $J = 5,9$ Hz), 3,72 - 3,68 (m, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 3,16 - 3,03 (m, 4 H), 2,44 (t, 2 H, $J = 11,0$ Hz), 2,34 - 2,24 (m, 1 H), 2,11 - 1,98 (m, 3 H), 1,89 - 1,87 (m, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,50 (ddd, 2 H, $J = 24,6, 12,6, 3,0$ Hz); MS (ESI) m/z 573,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

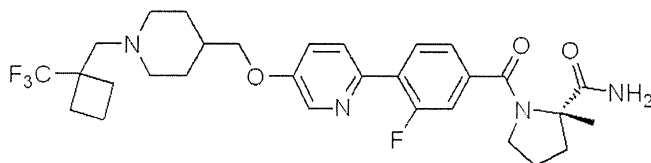
Tổng hợp hợp chất 1314: (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 30 (0,05g, 0,10mmol), (S)-pyrrolidin-2-carboxamit (0,01g, 0,13mmol), EDC (0,04g, 0,21mmol), HOBt (0,02g, 0,21mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,21mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 0% đến 30%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,38 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 2 H), 7,28 - 7,25 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,31 (m, 0,5 H), 3,89 (m, 2 H), 3,72 (m, 0,5 H), 3,68 - 3,42 (m, 2 H), 2,91 - 2,81 (m, 2 H), 2,80 - 2,65 (m, 3 H), 2,52 (s, 2 H), 2,28 - 1,77 (m, 11 H), 1,44 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 563,3 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1315: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(((1-(trifluoromethyl)xylobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(3-fluoro-4-(5-(((1-(trifluoromethyl)xylobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 30 (0,10g, 0,21mmol), (S)-metyl 2-methylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,05g, 0,27mmol), EDC (0,08g, 0,42mmol), HOBt (0,05g, 0,42mmol) và DIPEA (0,07mL, 0,42mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng

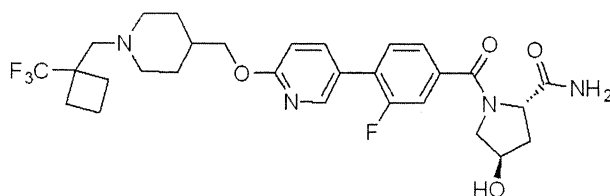
dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO_4 khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 25% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,08g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,11g, 0,18mmol) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,01g, 0,37mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15mL)/nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 93%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1315: Axit (S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,17mmol), amoni clorua (0,02g, 0,51mmol), EDC (0,06g, 0,34mmol), HOBt (0,04g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL- HCO_3 MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,33 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,38 - 7,32 (m, 2 H), 7,29 - 7,21 (m, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,42 - 3,91 (m, 3 H), 2,91 - 2,20 (m, 10 H), 2,19 - 1,88 (m, 7 H), 1,75 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 577,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

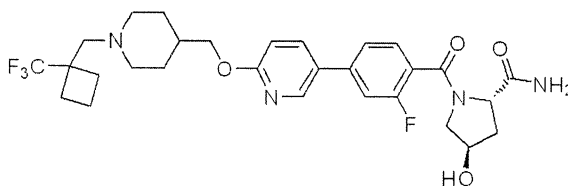
Tổng hợp hợp chất 1316: (2S,4R)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 5 (0,08g, 0,17mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,03g, 0,20mmol), HATU (0,13g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO3 MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,28 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 3 H), 6,81 (m, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 2,60 - 2,20 (m, 5 H), 2,19 - 1,99 (m, 6 H), 1,83 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 579,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1317: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluoromethyl)xylobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

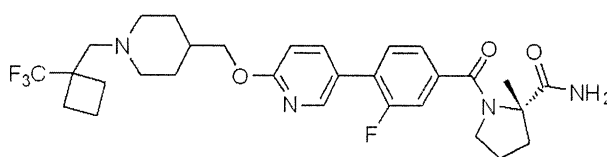


Chất trung gian 31 (0,08g, 0,17mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,03g, 0,20mmol), HATU (0,13g, 0,34mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,34mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/dung dịch 0,1% axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE

(nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,26 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 3,66 (m, 1 H), 3,43 - 3,62 (m, 7 H), 2,39 - 2,21 (m, 6 H), 2,18 - 1,91 (m, 5 H), 1,81 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 579,3 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1318: (S)-1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 5 (0,12g, 0,25mmol), (S)-metyl 2-metylpyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,06g, 0,33mmol), EDC (0,09g, 0,51mmol), HOBT (0,07g, 0,51mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,51mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 65%) dưới dạng dầu không màu.

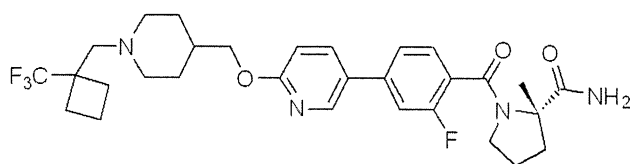
Bước 2: Axit (S)-1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,07g, 0,12mmol) và LiOH (6mg, 0,25mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp

suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,07g, 95%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1318: Axit (S)-1-(3-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic (0,07g, 0,12mmol), amoni clorua (0,01g, 0,24mmol), EDC (0,04g, 0,24mmol), HOBt (0,03g, 0,24mmol) và DIPEA (0,04mL, 0,24mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,32 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 2 H), 6,83 (m, 1 H), 4,27 (m, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,29 (m, 2 H), 3,16 - 3,08 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,53 - 2,38 (m, 4 H), 2,09 - 1,70 (m, 10 H), 1,68 - 1,31 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 577,3 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1319: (S)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 31 (0,12g, 0,25mmol), (S)-metyl 2-metylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,06g, 0,33mmol), EDC (0,09g, 0,51mmol), HOBt (0,07g, 0,51mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,51mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong

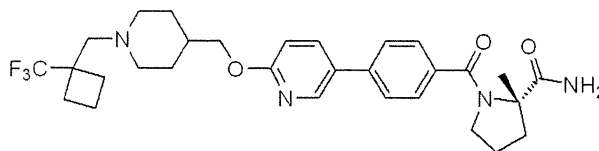
điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 65%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Axit (S)-1-(2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 1-(2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (0,10g, 0,16mmol) và LiOH (8mg, 0,33mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,09g, 97%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1319: Axit (S)-1-(2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (0,09g, 0,16mmol), amoni clorua (0,01g, 0,32mmol), EDC (0,06g, 0,32mmol), HOBt (0,04g, 0,32mmol) và DIPEA (0,05mL, 0,32mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,32 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,38 - 2,16 (m, 5 H), 2,14 - 1,82 (m, 8 H), 1,89 (m, 3 H), 1,67 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 577,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Tổng hợp hợp chất 1320: (S)-2-Metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (S)-metyl 2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 32 (0,12g, 0,26mmol), (S)-metyl 2-metylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,06g, 0,34mmol), EDC (0,10g, 0,53mmol), HOBt (0,07g, 0,53mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,53mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 65%) dưới dạng dầu không màu.

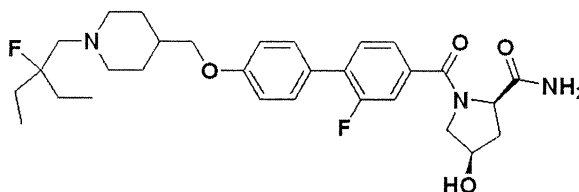
Bước 2: Axit (S)-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylic: (S)-Metyl 2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylat (0,11g, 0,19mmol) và LiOH (9mg, 0,38mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/nước (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 93%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1320: Axit (S)-2-Metyl-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxylic (0,10g, 0,17mmol), amoni clorua (0,01g, 0,35mmol), EDC (0,06g, 0,35mmol), HOBt (0,04g, 0,35mmol) và DIPEA (0,06mL, 0,35mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit

trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,27 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 4 H), 6,76 (m, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,81 - 3,20 (m, 6 H), 2,93 (m, 2 H), 2,41 - 2,25 (m, 5 H), 2,11 - 1,82 (m, 10 H), 1,71 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 559,3 (M⁺ + H).

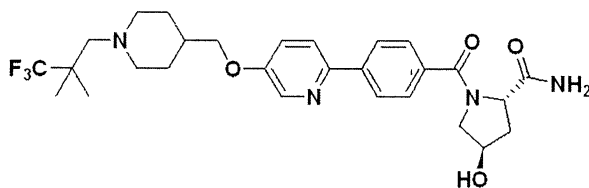
Tổng hợp hợp chất 1321: (2R,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 10 (0,20g, 0,36mmol), EDC (0,14g, 0,73mmol), HOBt (0,10g, 0,73mmol) và DIPEA (0,14g, 1,10mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NH₄Cl (0,06g, 1,10mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Và sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,14g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (m, 5 H), 7,01 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz), 3,88 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,70 (m, 1 H), 3,03 - 3,00 (m, 2 H), 2,51 (s, 1 H), 2,45 (s, 1 H), 2,29 (d, 2 H, *J* = 4,6 Hz), 2,13 (m, 2 H), 1,82 (m, 3 H), 1,71 - 1,65 (m, 4 H), 1,33 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H), 0,90 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 544,3 (M⁺ + H).

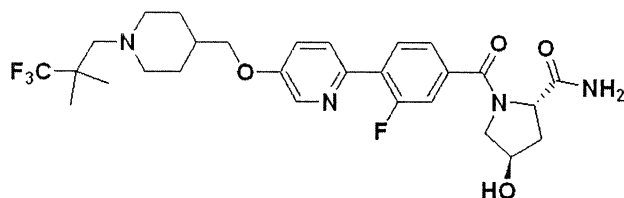
Tổng hợp hợp chất 1322: (2S,4R)-4-Hydroxy-1-(4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Chất trung gian 39 (0,07g, 0,16mmol), EDC (0,06g, 0,32mmol), HOBt (0,04g, 0,32mmol) và DIPEA (0,06g, 0,48mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,03g, 0,19mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,04g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,99 (d, 2 H, *J* = 6,7 Hz), 7,85 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 7,75 (d, 2 H, *J* = 6,5 Hz), 7,48 (dd, 1 H, *J* = 8,8, 2,9 Hz), 4,76 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 3,97 - 3,91 (m, 3 H), 3,53 (m, 1 H), 2,90 - 2,88 (m, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,83 - 1,80 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 549,3 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1323: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-((1-(3,3,3-triflu-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

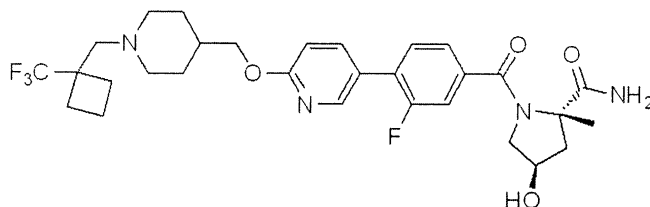


Chất trung gian 40 (0,07g, 0,15mmol), EDC (0,06g, 0,31mmol), HOBT (0,04g, 0,31mmol) và DIPEA (0,06g, 0,46mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2mL)/N,N-dimetylformamit (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (0,03g, 0,18mmol) vào dung dịch này, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 8 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (SO₃H trên Si), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,87 (t, 1 H, *J* = 6,8 Hz), 7,64 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 3,96 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,91 (dd, 1 H, *J* = 11,5, 3,5 Hz), 3,52 (d, 1 H, *J* = 11,4 Hz), 2,92 (d, 2 H, *J* =

11,4 Hz), 2,47 (s, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,16 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 567,3 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1325: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(6-(((1-(1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(3-flu-4-(6-(((1-(1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 5 (0,20g, 0,42mmol), chất trung gian 25 (0,08g, 0,42mmol), EDC (0,16g, 0,85mmol), HOBT (0,11g, 0,85mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,85mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 57%) dưới dạng dầu không màu.

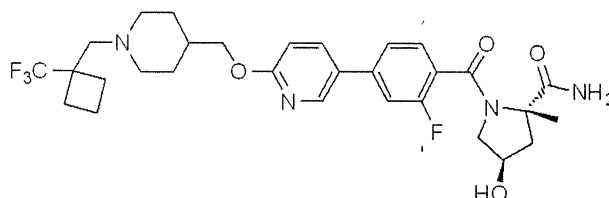
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(3-flu-4-(6-(((1-(1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(3-flu-4-(6-(((1-(1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,15g, 0,24mmol) và LiOH (12mg, 0,49mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 68%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1325: Axit (2S,4R)-1-(3-flu-4-(6-(((1-(1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-

methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,06g, 0,10mmol), amoni clorua (0,01g, 0,30mmol), EDC (0,03g, 0,20mmol), HOBt (0,02g, 0,20mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,20mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 6,93 (m, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 3,88 - 3,82 (m, 1 H), 3,60 - 3,53 (m, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,51 - 2,41 (m, 1 H), 2,31 - 2,21 (m, 4 H), 2,20 - 2,13 (m, 2 H), 2,15 - 1,92 (m, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,90 - 1,78 (m, 3 H), 1,47 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 593,3 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1326: (2S,4R)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit



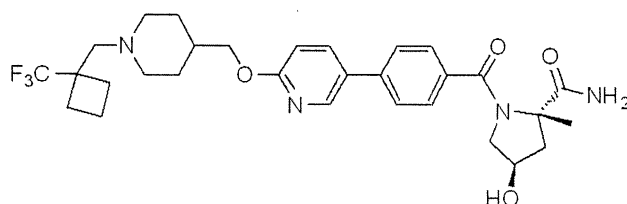
Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xcyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 31 (0,20g, 0,42mmol), chất trung gian 25 (0,08g, 0,42mmol), EDC (0,16g, 0,85mmol), HOBt (0,11g, 0,85mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,85mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,17g, 65%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,17g, 0,28mmol) và LiOH (13mg, 0,56mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 60%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1326: Axit (2S,4R)-1-(2-flu-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,06g, 0,10mmol), amoni clorua (0,01g, 0,30mmol), EDC (0,03g, 0,20mmol), HOBt (0,02g, 0,20mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,20mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,29 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 3,63 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,49 (m, 2 H), 2,22 - 2,12 (m, 4 H), 2,05 - 1,83 (m, 8 H), 1,78 (m, 3 H), 1,41 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 593,3 (M⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1327: (2S,4R)-4-Hydroxy-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 32 (0,20g, 0,44mmol), chất trung gian 25 (0,08g, 0,44mmol), EDC (0,17g, 0,89mmol), HOBt (0,12g, 0,89mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,89mmol) được hòa tan trong N.N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,15g, 57%) dưới dạng dầu không màu.

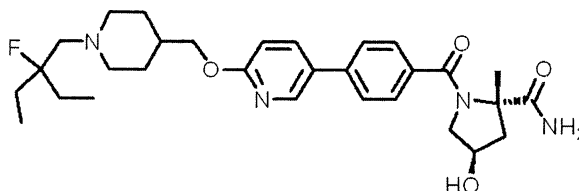
Bước 2: Axit (2S,4R)-4-hydroxy-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 4-hydroxy-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxylat (0,15g, 0,25mmol) và LiOH (12mg, 0,50mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 10 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,10g, 68%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1327: Axit (2S,4R)-4-Hydroxy-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxylic (0,05g, 0,09mmol), amoni clorua (0,01g, 0,28mmol), EDC (0,03g, 0,19mmol), HOBt (0,02g, 0,19mmol) và DIPEA (0,03mL, 0,19mmol) được hòa tan trong N.N-dimetylformamit (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 60°C trong 12 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/0,1%-dung dịch axit trifloaxetic trong nước = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (nhựa PL-HCO₃ MP), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,03g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,30 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,51 (m, 4 H), 6,78 (m, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 2,85 (m, 2

H), 2,58 (m, 1 H), 2,49 (m, 2 H), 2,22 - 2,13 (m, 4 H), 2,03 - 1,87 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 1,74 (m, 3 H), 1,42 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 575,3 ($M^+ + H$).

Tổng hợp hợp chất 1328: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 36 (0,20g, 0,48mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,10g, 0,53mmol), HOBt (0,13g, 0,96mmol), EDC (0,18g, 0,96mmol) và DIPEA (0,17mL, 0,96mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 40°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , lõi 4g; metanol/metylen clorua = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,14g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng.

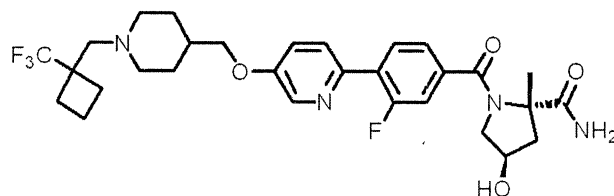
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,14g, 0,25mmol) và LiOH (0,03g, 1,28mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol(8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,13g, 99%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1328: Axit (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,13g, 0,25mmol), amoni clorua (0,04g, 0,76mmol), HOBt (0,06g,

0,51mmol), EDC (0,09g, 0,51mmol) và DIPEA (0,09mL, 0,51mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO3 MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,02g, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1 H), 7,79 - 7,77 (m, 1 H), 7,57 - 7,53 (m, 4 H), 6,81 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 5,45 (s, 1 H), 4,52 - 4,19 (m, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 2 H), 3,84 - 3,58 (m, 2 H), 3,15 - 2,85 (m, 4 H), 2,44 - 2,06 (m, 4 H), 1,96 - 1,64 (m, 12 H), 1,53 - 1,42 (m, 2 H), 0,91 - 0,73 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 541,4 (*M*⁺ + H).

Tổng hợp hợp chất 1329: (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit



Bước 1: (2S,4R)-metyl 1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat: Chất trung gian 30 (0,20g, 0,42mmol), (2S,4R)-metyl 4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (0,09g, 0,47mmol), HOBt (0,11g, 0,85mmol), EDC (0,16g, 0,85mmol) và DIPEA (0,15mL, 0,85mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 40°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, lõi 4g; etyl axetat/hexan = 0% đến 15%) và cô để thu được hợp chất mong muốn (0,18g, 71%) dưới dạng dầu không màu.

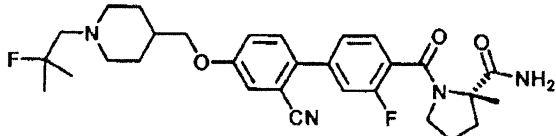
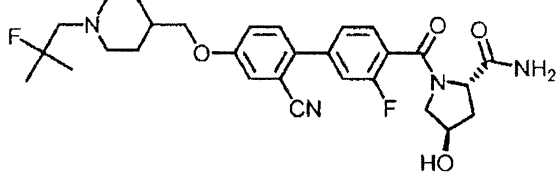
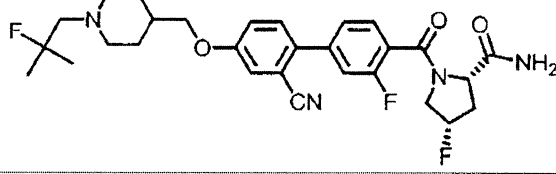
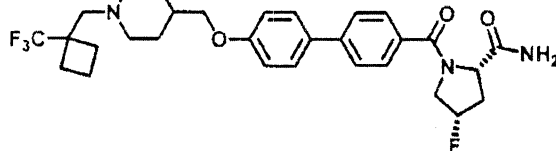
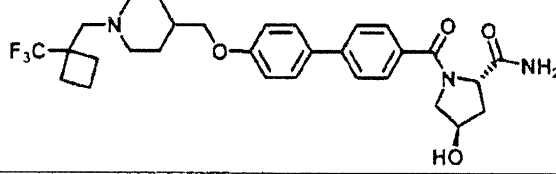
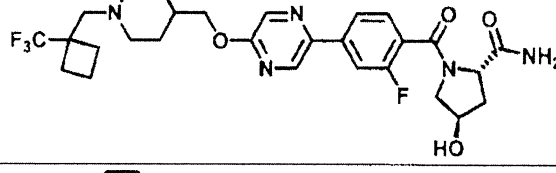
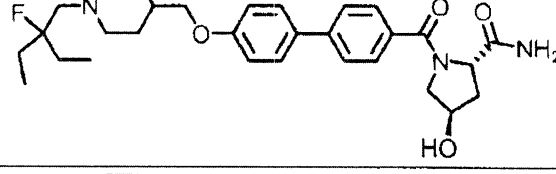
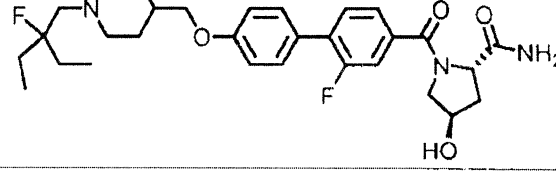
Bước 2: Axit (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic: (2S,4R)-Metyl 1-(3-flu-4-(6-(((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylat (0,19g, 0,31mmol) và LiOH (0,03g, 1,58mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL)/metanol(8mL)/nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,18g, 99%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1329: Axit (2S,4R)-1-(3-flu-4-(5-(((1-((1-(triflometyl)xylobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (0,18g, 0,31mmol), amoni clorua (0,05g, 0,94mmol), HOBt (0,08g, 0,63mmol), EDC (0,12g, 0,63mmol) và DIPEA (0,11mL, 0,63mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng nhờ đó làm cho phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khan bằng MgSO₄ khan, lọc và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/axit trifloaxetic = 5% đến 70%) và qua lõi SPE (PL-HCO₃ MP SPE), sau đó cô để thu được hợp chất mong muốn (0,09g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, 1 H, *J* = 2,9 Hz), 7,86 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,70 - 7,68 (m, 1 H), 7,35 - 7,24 (m, 3 H), 4,41 - 4,35 (m, 1 H), 3,89 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz), 3,73 - 3,69 (m, 2 H), 3,50 - 3,46 (m, 1 H), 3,37 - 3,34 (m, 4 H), 3,34 - 3,02 (m, 2 H), 2,79 - 2,76 (m, 2 H), 2,58 - 2,54 (m, 2 H), 2,45 - 2,12 (m, 4 H), 2,06 - 1,85 (m, 8 H), 1,70 - 1,58 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 593,3 (M⁺ + H).

Công thức cấu tạo của các hợp chất nêu trên được thể hiện trong các bảng từ 1 đến 10 sau đây.

Bảng 1.

Hợp chất	Cấu trúc
1148	
1191	
1192	
1198	
1199	
1200	
1204	
1205	

Bảng 2.

Hợp chất	Cấu trúc
1206	
1207	
1208	
1209	
1210	
1211	
1220	
1229	

Bảng 3.

Hợp chất	Cấu trúc
1235	
1238	
1239	
1240	
1241	
1244	
1245	
1249	
1253	

Bảng 4.

Hợp chất	Cấu trúc
1255	
1256	
1257	
1258	
1259	
1261	
1262	
1263	
1264	

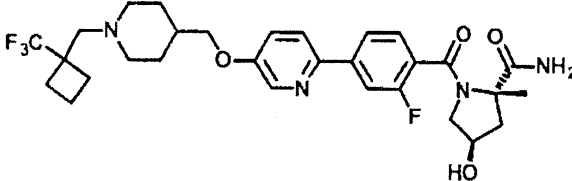
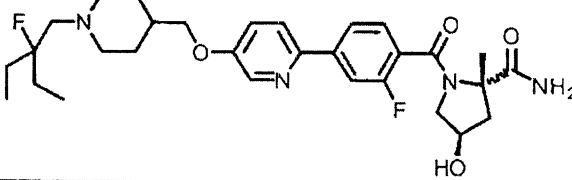
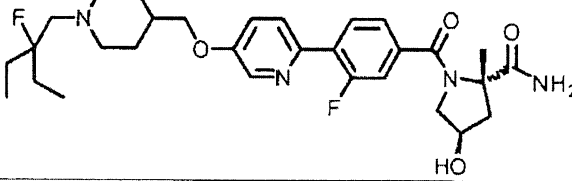
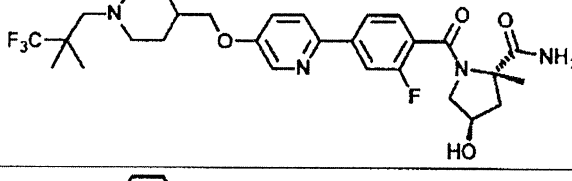
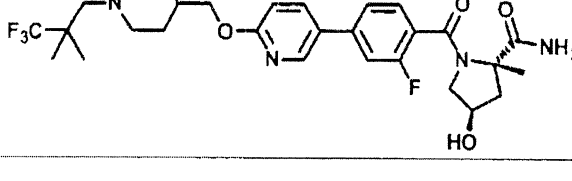
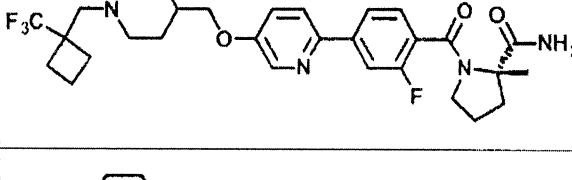
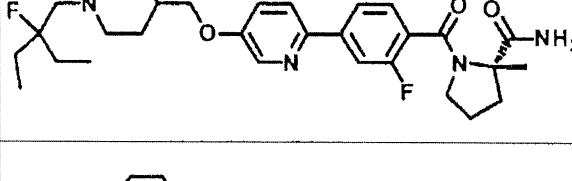
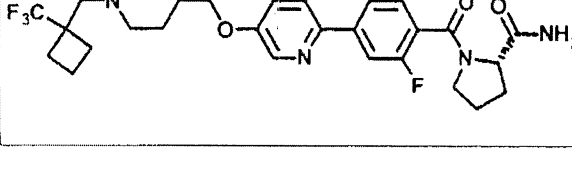
Bảng 5.

Hợp chất	Cấu trúc
1265	
1266	
1267	
1268	
1269	
1271	
1272	
1276	

Bảng 6.

Hợp chất	Cấu trúc
1277	
1278	
1279	
1280	
1281	
1286	
1287	
1288	

Bảng 7.

Hợp chất	Cấu trúc
1290	
1291	
1292	
1294	
1295	
1297	
1299	
1300	

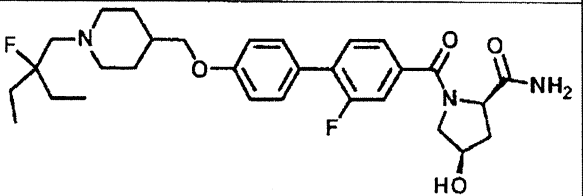
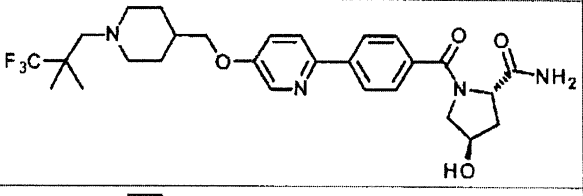
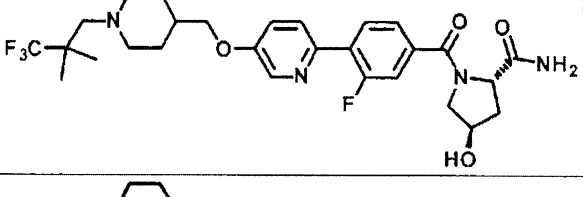
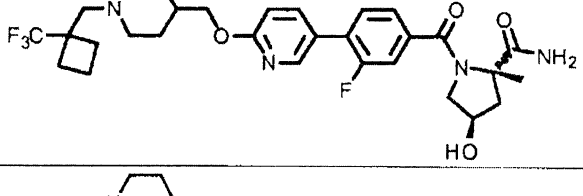
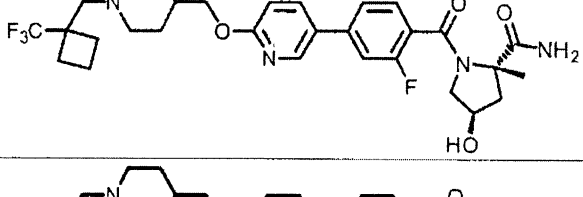
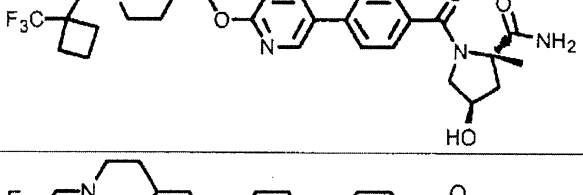
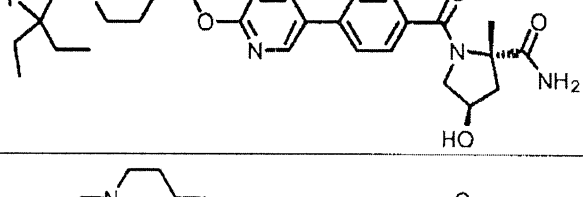
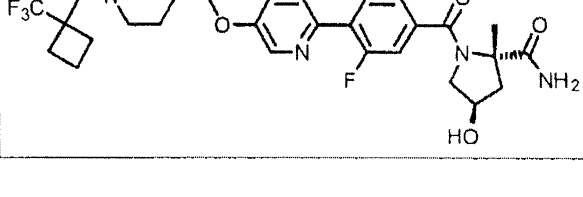
Bảng 8.

Hợp chất	Cấu trúc
1301	
1305	
1306	
1307	
1308	
1309	
1311	
1312	

Bảng 9.

Hợp chất	Cấu trúc
1313	
1314	
1315	
1316	
1317	
1318	
1319	
1320	

Bảng 10.

Hợp chất	Cấu trúc
1321	
1322	
1323	
1325	
1326	
1327	
1328	
1329	

Quy trình thử nghiệm: Thử nghiệm hoạt tính của hợp chất theo sáng chế

Sử dụng sản phẩm thương mại làm nhóm đối chứng, hoạt tính điều trị của các hợp chất có công thức 1 theo sáng chế đối với bệnh đái tháo đường typ II đã được thử nghiệm và độ an toàn của hợp chất có công thức 1 cũng được kiểm tra.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hoạt tính đối với thụ thể GPR 119 (in vitro)

1. Tế bào thụ thể GPR119 của người

Dòng tế bào “tế bào GeneBLAzer™ T-Rex GPR 119 CHO-K1 DA” được bán sẵn trên thị trường của hãng Invitrogen được dùng làm tế bào biểu hiện thụ thể GPR119 của người cho thử nghiệm này. Tế bào được ủ trong môi trường DMEM chứa 1% huyết thanh bào thai bò được thẩm tách v. v. . Thiết bị ủ tế bào được giữ ở nhiệt độ không đổi và độ ẩm không đổi là 37°C, 5% CO₂.

2. Thử nghiệm hoạt tính đối với thụ thể GPR119 của người

Sử dụng tế bào biểu hiện thụ thể GPR119 của người trong thử nghiệm này. Từng hợp chất thử nghiệm được bổ sung để đạt nồng độ cuối là 0,1, 1, 10 μ M trong 96 lỗ và được thử nghiệm hai lần. Một lượng cố định tế bào được bổ sung vào mỗi lỗ trong số 96 lỗ riêng biệt và sau đó được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm trong 5 giờ. Sau khi xử lý bằng tác nhân hiện màu trong 2 giờ, trị số huỳnh quang được xác định bằng thiết bị đọc đĩa. Bước sóng ánh sáng của lỗ đối chứng, lỗ không được xử lý bằng mẫu, mà trong đó chỉ chứa chất dẫn thuốc (tức là tế bào), tính toán tỷ số bước sóng ánh sáng của lỗ thử nghiệm, lỗ được xử lý với mẫu và sau đó chuyển thành trị số EC₅₀.

3. Xử lý thống kê

Tất cả các kết quả được biểu hiện dưới dạng trị số trung bình $\pm$ SD và từng nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng được so sánh bằng cách sử dụng thử nghiệm t - student để xác định hiệu quả của từng nhóm thử nghiệm.

4. Kết quả của thử nghiệm hoạt tính đối với GPR119 của người

Bảng 11. Kết quả thử nghiệm hoạt tính đối với GPR119 của người

Hợp chất	hGPR119 EC ₅₀ (μM)	Hợp chất	hGPR119 EC ₅₀ (μM)
1199	0,012	1267	0,00009
1200	0,0008	1268	0,00007
1205	0,002	1269	0,00009
1206	0,009	1271	0,065
1207	0,00007	1276	0,024
1208	0,003	1279	0,013
1209	0,00009	1280	0,038
1210	0,0002	1286	0,003
1211	0,00008	1287	0,02
1220	0,0001	1290	0,006
1238	0,0009	1291	0,013
1239	0,0001	1292	0,012
1240	0,0001	1294	0,019
1244	0,0003	1295	0,018
1245	0,001	1297	0,004
1249	0,0001	1299	0,009
1253	0,0002	1309	0,047
1255	0,002	1316	0,065
1256	0,0004	1317	0,060
1257	0,010	1321	0,053
1258	0,001	1322	0,006
1259	0,005	1323	0,004
1262	0,0008	1325	0,014
1263	0,00004	1326	0,05
1264	0,00009	1327	0,065
1265	0,00005	1329	0,01

Trong bảng 11, “EC₅₀” thể hiện mức độ hoạt hóa của thụ thể GPR119 của người do các hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ gây ra. Trị số EC₅₀ càng thấp, hoạt tính càng tốt. Các hợp chất 1200, 1205, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1220, 1238, 1240, 1244, 1245, 1249, 1253, 1255, 1256, 1262, 1263, 1264, 1265, 1267, 1268, 1269, 1279, 1280, 1286, 1290, 1291, 1292, 1294, 1295, 1297, 1299, 1322, 1323, 1325 và 1329 thể hiện hoạt tính rất tốt.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm trên động vật về hoạt tính đối với thụ thể GPR 119 ở chuột bình thường (in vivo)

1. Phương pháp thử nghiệm về sự dung nạp glucoza

Chuột đực C57/6J Jms 6-7 tuần tuổi được bỏ đói 16 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm về sự dung nạp glucoza. Các nhóm động vật thử nghiệm gồm: Nhóm dùng tá dược (10% EtOH, 20% HPBCD trong nước muối); và nhóm thử nghiệm được cho dùng mỗi hợp chất (10 mg/kg).

Trước khi dùng hợp chất, tức là, 0 giờ, xác định mức glucoza trong máu toàn phần nhờ sử dụng máy đo Glucometer (ACCU-CHEK, Roche). 30 phút sau khi dùng hợp chất, xác định lại mức glucoza trong máu toàn phần và cho dùng glucoza 20% (2g/kg/10mL) qua đường miệng. Xác định mức glucoza trong máu toàn phần vào các thời điểm 20, 40, 60, 80 và 120 phút sau khi dùng glucoza 20%. Lập biểu đồ giữa mức glucoza trong máu toàn phần theo thời gian. Thu được diện tích dưới đường cong (AUC) của mức glucoza trong máu toàn phần nhờ sử dụng GraphPad Prism 4.0. Hiệu quả dung nạp glucoza được xác định theo diện tích dưới đường cong hiệu chỉnh (cAUC), giá trị cơ sở của diện tích glucoza dưới đường cong được loại trừ trên đó.

2. Kết quả thử nghiệm dung nạp glucoza

Trong bảng 12, “% AUC giảm” thể hiện mức độ giảm của mức glucoza trong máu toàn phần nhờ sử dụng các hợp chất thử nghiệm sau khi đưa glucoza theo đường miệng vào chuột bình thường. Trị số % AUC giảm càng cao có nghĩa là tác dụng hạ thấp mức glucoza trong máu càng tốt. Một vài trong số các hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng hạ thấp mức glucoza trong máu rất tốt ở mức cao hơn 30%. Các hợp chất 1199, 1205, 1207, 1208 và 1240 thể hiện tác dụng hạ thấp mức glucoza trong máu rất tốt lần lượt ở mức 31%, 37%, 32% 38% và 35%.

Bảng 12. Kết quả của thử nghiệm dung nạp glucoza ở liều 10 mg/kg

	% AUC giảm ở liều 10 mg/kg
MBX-2982	20~30%
GSK-1292263	10~20%
Hợp chất 1199	31%
Hợp chất 1205	36,7%
Hợp chất 1207	41,9%

Hợp chất 1208	38%
Hợp chất 1240	35%

Bảng 13. Kết quả của thử nghiệm dung nạp glucoza ở liều thấp hơn 2,5 và 5 mg/kg

	% AUC giảm ở liều 2,5 mg/kg	% AUC giảm ở liều 5 mg/kg
MBX-2982	9,5%	18,5%
Hợp chất 1207	31,3%	45,1%
Hợp chất 1279	20,8%	30,2%
Hợp chất 1291	15,7%	38,0%

3. Thử nghiệm khả năng tiết peptit 1 tương tự glucagon (GLP-1)

Chuột đực C57/6J Jms 6-7 tuần tuổi được bỏ đói 16 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm khả năng tiết GLP-1. Các nhóm động vật thử nghiệm gồm: Nhóm dùng tá được (100% DI nước); và nhóm thử nghiệm được cho dùng mỗi hợp chất (10 mg/kg). Lấy mẫu máu từ tĩnh mạch trong hốc mắt của các con vật trong thử nghiệm. Xác định mức GLP-1 trong huyết tương nhờ sử dụng kit GLP-1 ELISA (Tổng GLP-1 ELISA, ALPCO). Trên cơ sở 30 phút trước khi dùng hợp chất, lấy từng mẫu máu vào các thời điểm 30, 60, 120 và 210 phút sau khi dùng hợp chất. Dung dịch Glucoza 30% (3g/ kg/10mL) được đưa vào qua đường miệng 5 phút trước mỗi lần lấy máu. Từ máu thu được, chỉ tách lấy huyết tương bằng cách ly tâm (12000 vòng trên phút, 15 phút) và giữ ở -80°C trước khi phân tích. Lập biểu đồ mức GLP-1 trong huyết tương theo thời gian. Thu được diện tích dưới đường cong (AUC) của mức GLP-1 trong huyết tương nhờ sử dụng GraphPad Prism 4.0. Tất cả các kết quả được thể hiện dưới dạng trị số trung bình $\pm$ SD và từng nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng được so sánh nhờ sử dụng thử nghiệm ANOVA một chiều (thử nghiệm Dunnett, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001) để xác định hiệu quả của từng nhóm thử nghiệm.

4. Kết quả của thử nghiệm khả năng tiết peptit 1 tương tự glucagon (GLP-1)

Trong bảng 14, sự thay đổi mức GLP-1 trong huyết tương ở chuột bình thường được cho dùng qua đường miệng từng hợp chất thử nghiệm được thể hiện với diện tích dưới đường cong (AUC). Trị số AUC càng cao có nghĩa là khả năng tiết GLP-1 càng tốt.

Bảng 14. Kết quả của thử nghiệm khả năng tiết GLP-1 ở liều 10 mg/kg

	Sự tiết GLP-1 (%) ở liều 10 mg/kg
Tá được lỏng (nước)	100%
MBX-2982	114%
Hợp chất 1207	223%
Hợp chất 1279	324%
Hợp chất 1291	347%

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm về độ hòa tan của các hợp chất chủ vận GPR 119

1. Phương pháp thử nghiệm về độ hòa tan

Từng hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dung dịch nước DMSO 5% làm dung môi ở các nồng độ khác nhau. Khi chiếu tia laze vào dung dịch này, các hạt, không hòa tan trong dung môi, làm phân tán ánh sáng. Mức độ ánh sáng được phân tán phụ thuộc vào số lượng hạt, do đó độ hòa tan của hợp chất thử nghiệm trong dung dịch có thể được xác định bằng cách sử dụng mối tương quan này. Nephelostar được sử dụng làm dụng cụ thử nghiệm.

2. Kết quả của thử nghiệm về độ hòa tan

Trong từng dung dịch có độ pH khác nhau, độ hòa tan của các hợp chất theo sáng chế được so sánh với độ hòa tan của MBX-2982. Kết quả là, xác nhận rằng, trong tất cả các độ pH thử nghiệm, độ hòa tan của các hợp chất theo sáng chế đều rất tốt.

Bảng 15.

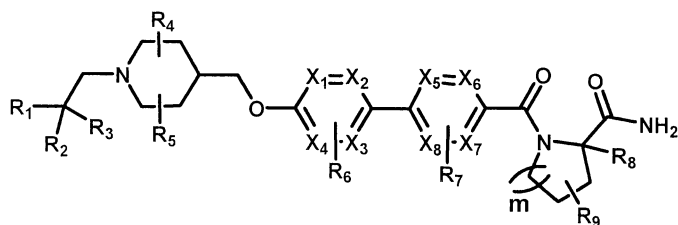
	Độ hòa tan (microgam/mL)			
	pH 2	pH 4	pH 6	pH 8
MBX-2982	>208	133	61	39
Hợp chất 1205	>271	>271	157	55
Hợp chất 1207	>257	>257	>257	>257
Hợp chất 1268	>283	>283	>283	54
Hợp chất 1279	>272	>272	>272	133
Hợp chất 1286	>289	>289	>289	108

Hợp chất 1290	>296	>296	>296	102
Hợp chất 1291	>279	>279	>279	166
Hợp chất 1292	>279	>279	>279	>279
Hợp chất 1294	>290	>290	203	52
Hợp chất 1322	>274	>274	>274	89
Hợp chất 1323	>283	>283	355	88
Hợp chất 1325	>296	>296	>296	114
Hợp chất 1329	>296	>296	>296	112

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất amit có công thức 1 dưới đây, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



trong đó:

mỗi nhóm X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 và X_8 độc lập là C hoặc N;

R_1 là -F hoặc -alkyl được perflu hóa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-C_{1-5}$ alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm $-C_{1-5}$ alkyl và C_{3-6} xycloalkyl có thể độc lập không được thế, hoặc được thế bằng halogen, -CN, $-OC_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkyl,

hoặc R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl (trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng halogen, $-OC_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkyl);

mỗi nhóm R_4 và R_5 độc lập là H, halogen hoặc $-C_{1-5}$ alkyl;

R_6 và R_7 mỗi nhóm độc lập là H, halogen, $-C_{1-5}$ alkyl hoặc -CN;

R_8 là H, $-C_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkylo CH_3 ;

R_9 là H, halogen hoặc OH; và

m là 1 hoặc 2.

2. Dẫn xuất amit, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

R_1 là -F hoặc -alkyl được perflu hóa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-C_{1-5}$ alkyl,

hoặc R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl (trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể không được thế, hoặc được thế bằng halogen, $-OC_{1-5}$ alkyl hoặc $-C_{1-5}$ alkyl);

mỗi nhóm R_4 và R_5 độc lập là H;

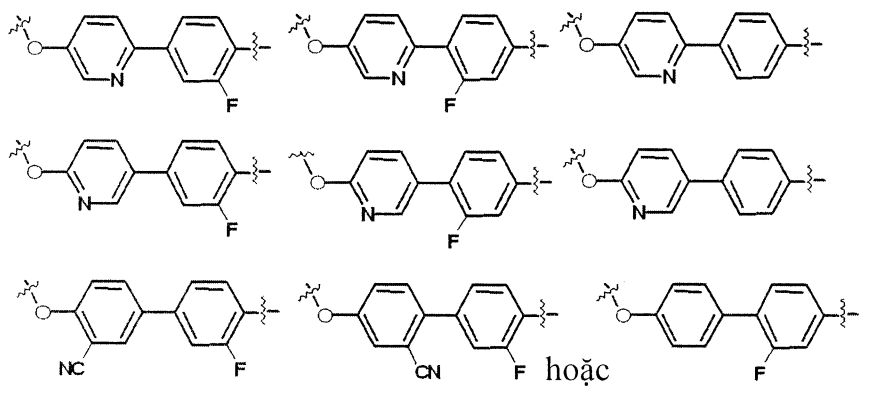
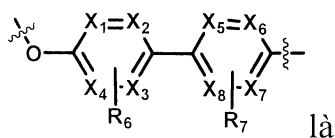
mỗi nhóm R_6 và R_7 độc lập là H, halogen hoặc -CN;

R_8 là H hoặc $-C_{1-5}\text{alkyl}$;

R_9 là H hoặc OH; và

m là 1.

3. Dẫn xuất amit, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:



R_1 là -F hoặc -alkyl được perfluor hóa có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;
mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-C_{1-5}\text{alkyl}$,
hoặc R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra $C_{3-6}\text{cycloalkyl}$ (trong đó $C_{3-6}\text{cycloalkyl}$ có thể không được thế, hoặc được thế bằng halogen, $-OC_{1-5}\text{alkyl}$ hoặc $-C_{1-5}\text{alkyl}$);

mỗi nhóm R_4 và R_5 độc lập là H;

R_8 là H hoặc $-C_{1-5}\text{alkyl}$;

R_9 là H hoặc OH; và

m là 1.

4. Dẫn xuất amit, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó dẫn xuất amit được chọn từ nhóm bao gồm:

(S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4S)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-flopyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4S)-4-flo-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-hydroxy-1-(4'-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4S)-4-flo-1-(4-(5-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-flopyrolidin-2-carboxamit;

(2S,3S)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,3S)-1-(2'-xyano-4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,3S)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafloropropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

- (2S,4R)-1-(2',3-diflo-4'-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3,3'-diflobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2'-flobiphenylcarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,3S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,3S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(3-flo-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(2-flo-4'-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;
- (S)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;
- 1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit;
- (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;
- (S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;
- (2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(3'-xyano-4'-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-3-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(2R,4R)-1-(3'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2'-xyano-3-flo-4'-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-4-hydroxy-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(3'-xyano-4'-((1-(2-flo-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)biphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflomethyl)xcyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflomethyl)xcyclobutyl)methyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit;

(S)-2-methyl-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-3-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(S)-1-(2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(S)-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2R,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-hydroxy-1-(4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-hydroxy-2-metyl-1-(4-(6-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit; và

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamit.

5. Dẫn xuất amit, chất đồng phân lập thể của nó, muối được dụng của nó theo điểm 4,

trong đó dẫn xuất amit được chọn từ nhóm bao gồm:

(2S,4R)-1-(4'-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)-2-flobiphenylcarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

(S)-1-(2-flo-4-(5-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(2-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamid;

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxamid; và

(2S,4R)-1-(3-flo-4-(5-((1-((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)piperidin-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)benzoyl)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-2-carboxamid.

6. Dược phẩm chứa dẫn xuất amit, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và chất mang dược dụng.