



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

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

(11)



1-0025826

(51)⁷ C07D 401/14; C07D 401/12; A61K
31/4427; A61P 3/10

(13) B

(21) 1-2016-04694

(22) 06/05/2015

(86) PCT/US2015/029409 06/05/2015

(87) WO2015/171722 12/11/2015

(30) 61/989,651 07/05/2014 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 27/02/2017 347A

(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

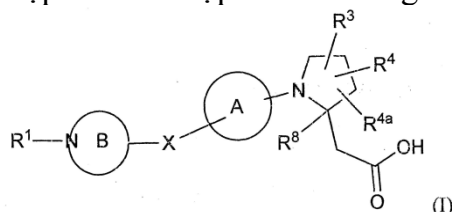
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America

(72) JURICA, Elizabeth A. (US); HONG, Zhenqiu (CN).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT PYROLIDIN ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ ĐƯỢC GHÉP CẶP VỚI
PROTEIN G GPR40 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH
NHƯ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng, trong đó tất cả các biến là như được xác định trong bản mô tả này. Các hợp chất này là chất điều biến thụ thể được ghép cặp với protein G GPR40 mà có thể được sử dụng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyrrolidin được thế bởi axit carboxylic mới, và các chất tương tự của chúng, mà là chất điều biến thụ thể được ghép cặp với protein G GPR40, được phẩm chứa chúng, và các phương pháp sử dụng chúng, ví dụ, để điều trị bệnh đái tháo đường và các tình trạng bệnh liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường là rối loạn làm suy nhược dần dần theo tỷ lệ nhiễm bệnh dẫn đến các biến chứng và trạng thái bệnh mạch máu lớn và nhỏ khác nhau. Loại bệnh đái tháo đường phổ biến nhất, bệnh đái tháo đường typ 2, được đặc trưng bởi sự tăng tính kháng insulin kết hợp với sự tiết insulin không đủ sau khoảng thời gian tăng insulin huyết bù. Các axit béo tự do (free fatty acid - FFA) được chứng minh là ảnh hưởng đến sự tiết insulin từ các tế bào β chủ yếu bằng cách làm tăng mức tiết insulin được kích thích bởi glucoza (glucose-stimulated insulin secretion - GSIS). Các thụ thể được ghép cặp với protein G (G-protein coupled receptor - GPCR) được biểu hiện trong các tế bào β được biết là điều biến sự giải phóng insulin đáp ứng với các thay đổi về hàm lượng glucoza huyết tương. GPR40, còn được gọi là thụ thể axit béo 1 (fatty acid receptor 1 - FFAR1), là thụ thể FFA gắn kết màng mà được biểu hiện ưu tiên trong các đảo tụy và đặc biệt là trong các tế bào β và điều phối sự tiết insulin gây ra bởi axit béo mạch trung bình đến dài. GPR40 còn được biểu hiện trong các tế bào nội tiết ruột trong đó sự hoạt hóa thúc đẩy sự tiết các hormon incretin ruột, như GLP-1, GIP, CCK và PYY. Để làm giảm gánh nặng y học của bệnh đái tháo đường typ 2 thông qua việc tăng cường kiểm soát lượng glucoza máu, các hợp chất điều biến GPR40 hứa hẹn gây ra tác dụng incretin để thúc đẩy GSIS cũng như sự kết hợp tiềm năng với một lượng lớn các dược chất chống đái tháo đường.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyrrolidin được thế mới có khả năng điều biến GPR40. Do đó, các hợp chất này có thể hữu ích để điều trị bệnh đái tháo đường và các tình trạng bệnh liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất pyrrolidin được thể, và các chất tương tự của chúng, hữu ích làm chất điều biến GPR40, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình và các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Sáng chế còn đề xuất một trong số các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40, như bệnh đái tháo đường và các tình trạng bệnh liên quan, các biến chứng mạch máu nhỏ liên quan đến bệnh đái tháo đường, các biến chứng mạch máu lớn liên quan đến bệnh đái tháo đường, các bệnh tim mạch, hội chứng chuyển hóa và các tình trạng bệnh thành phần của nó, các rối loạn chuyển hóa glucoza, bệnh béo phì và các bệnh tật khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để bào chế thuốc dùng để điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất khác.

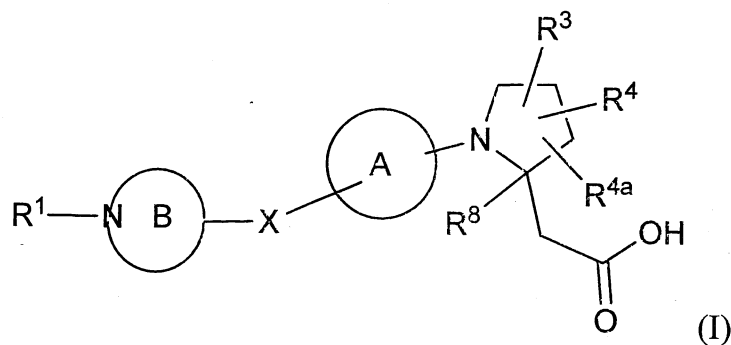
Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được làm rõ hơn dựa vào phần mô tả chi tiết và yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Các hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) như nêu dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

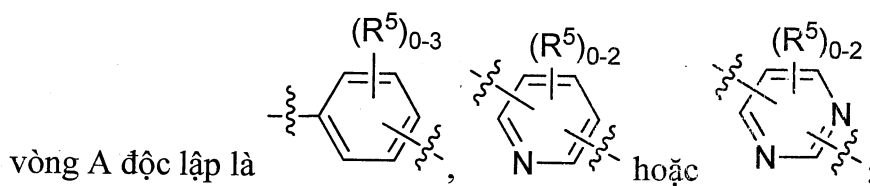
I. Các hợp chất theo sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất, *không kể những đối tượng khác*, hợp chất có công thức (I):

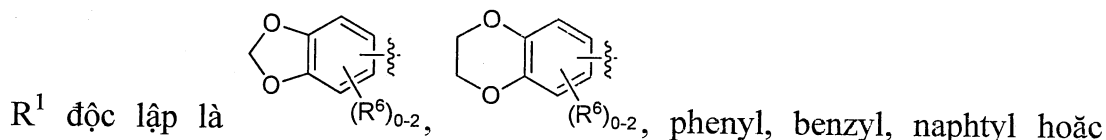


hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dùng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, trong đó:

X độc lập được chọn từ: liên kết, O, S, NH, N(C₁₋₄ alkyl), CH₂, CH₂CH₂, CH(C₁₋₄ alkyl), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂, và CH₂CH₂O;



vòng B độc lập là dị vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ được thể hiện trên vòng B và 0-1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O, và S; và vòng B được thế bởi 0-4 R²;



heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR¹¹, O, và S; trong đó mỗi nhóm phenyl, benzyl, naphtyl và heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-3 R⁶;

R², ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: =O, OH, halogen, C₁₋₆ alkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₆ alkoxy được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalkoxy được thế bởi 0-1 R¹², -(CH₂)_m-vòng cacbon C₃₋₆ được thế bởi 0-1 R¹², và -(CH₂)_m-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR¹¹, O, và S); trong đó heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-1 R¹²;

khi hai nhóm R² được gắn với hai nguyên tử cacbon khác nhau, chúng có thể kết hợp để tạo ra cầu nối nguyên tử cacbon có 1 đến 3 cạnh trên vòng B;

khi hai nhóm R² được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, chúng có thể kết hợp, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, để tạo ra vòng spiro chứa 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^3 độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , C_{2-6} alkenyl được thế bởi R^{10} , C_{2-6} alkynyl được thế bởi R^{10} , C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} , $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$, OR^9 , SR^9 , $C(O)OR^9$, CO_2R^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , và $CONHR^9$;

R^4 và R^{4a} độc lập được chọn từ: H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-(CH_2)_m$ -vòng cacbon C_{3-6} ;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkylthio, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-8} alkyl được thế bởi 0-1 R^7 , C_{1-6} alkoxy được thế bởi 0-1 R^7 , $-(O)_n-(CH_2)_m$ - (vòng cacbon C_{3-10} được thế bởi 0-2 R^7), và $-(CH_2)_m$ - (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{11} , O, và S); trong đó heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-2 R^7 ;

R^7 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), và phenyl;

R^8 độc lập được chọn từ: H và C_{1-4} alkyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ;

R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

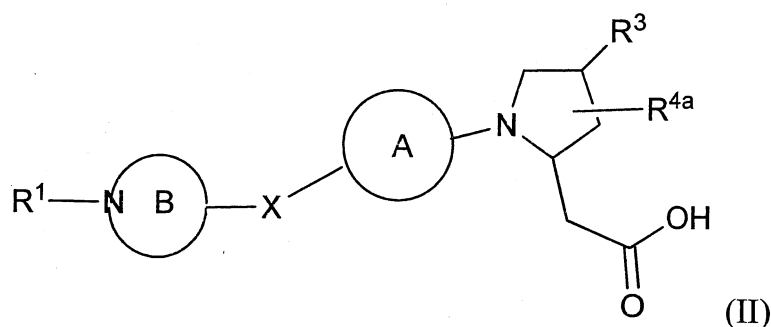
R^{11} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl và benzyl;

R^{12} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: OH, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

m, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0, 1, hoặc 2; và

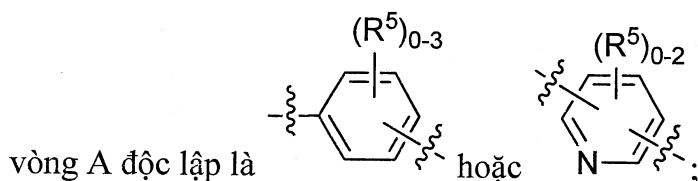
n, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là hydro và R^8 là hydro, còn được đặc trưng bởi công thức (II):

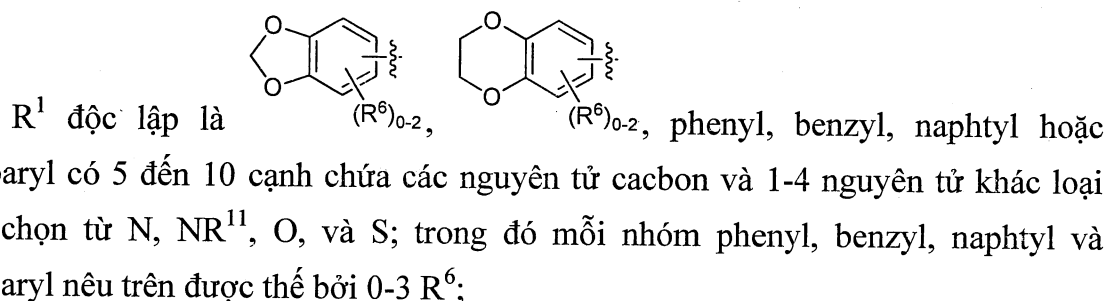


hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, trong đó:

X độc lập được chọn từ: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O, và CH₂CH₂O;



vòng B độc lập là dị vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ được thể hiện trên vòng B; và vòng B được thế bởi 0-4 R²;



R², ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: =O, OH, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ alkoxy được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, và benzyl;

khi hai nhóm R² được gắn với hai nguyên tử cacbon khác nhau, chúng có thể kết hợp để tạo ra cầu nối nguyên tử cacbon có 1 đến 3 cạnh trên vòng B;

khi hai nhóm R² được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, chúng có thể kết hợp, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, để tạo ra vòng spiro chứa 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

R³ độc lập được chọn từ: C₁₋₄ alkyl được thế bởi R¹⁰, C₁₋₄ alkoxy được thế bởi R¹⁰, C₁₋₄ haloalkyl được thế bởi R¹⁰, C₁₋₄ haloalkoxy được thế bởi R¹⁰, OR⁹, và -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄ R¹⁰;

R^{4a} độc lập được chọn từ: H, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và -(CH₂)_m-vòng cacbon C₃₋₆;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkylthio, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-8} alkyl được thế bởi 0-1 R^7 , C_{1-4} alkoxy được thế bởi 0-1 R^7 , $-(O)_n-(CH_2)_m$ -(vòng cacbon C_{3-6} được thế bởi 0-2 R^7), $-(CH_2)_m$ -(naphtyl được thế bởi 0-2 R^7), và $-(CH_2)_m$ -(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; trong đó heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-2 R^7);

R^7 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), và phenyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ;

R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

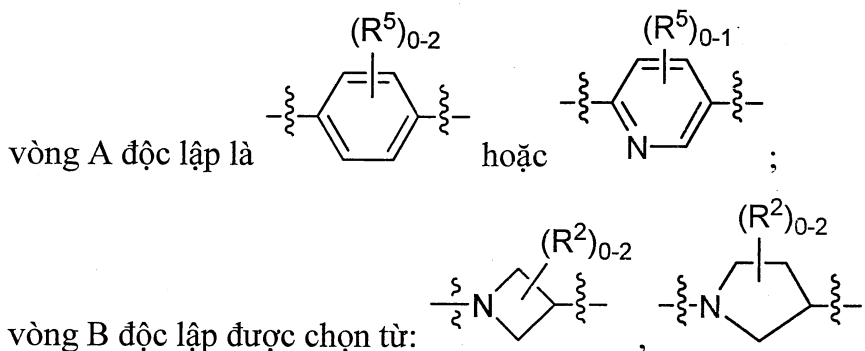
R^{11} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl và benzyl;

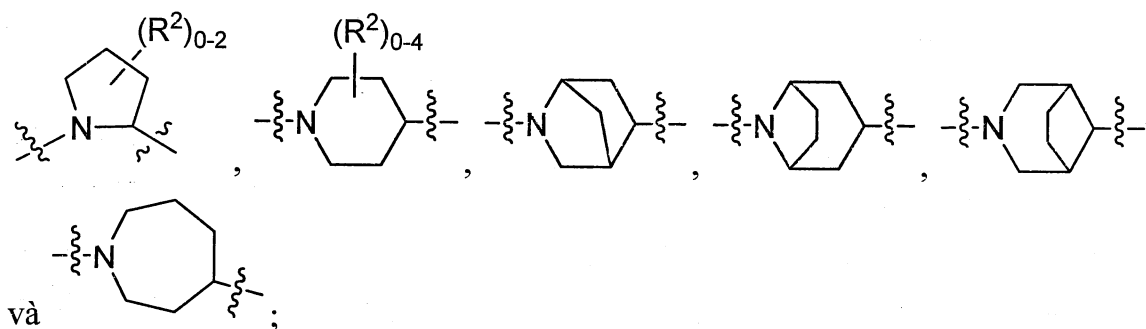
R^{12} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

m, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0, 1, hoặc 2; và

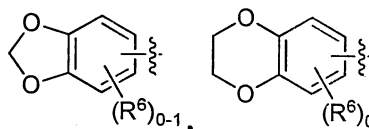
n, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, thuộc phạm vi của khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai, trong đó:

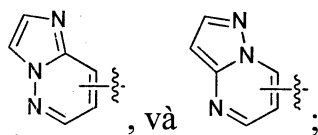




R^1 độc lập là



phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc heteroaryl được thế bởi 0-2 R^6 ; trong đó heteroaryl nêu trên được chọn từ: furanyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,



R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: OH, halogen, C_{1-4} alkyl được thế bởi 0-1 R^{12} , C_{1-4} alkoxy được thế bởi 0-1 R^{12} , và benzyl;

R^3 độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi 1 R^{10} , C_{1-4} alkoxy được thế bởi 1 R^{10} , C_{1-4} haloalkyl được thế bởi 1 R^{10} , OR^9 và C_{1-4} haloalkoxy được thế bởi 1 R^{10} ;

R^{4a} độc lập được chọn từ: H, halogen C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{3-6} xycloalkyl;

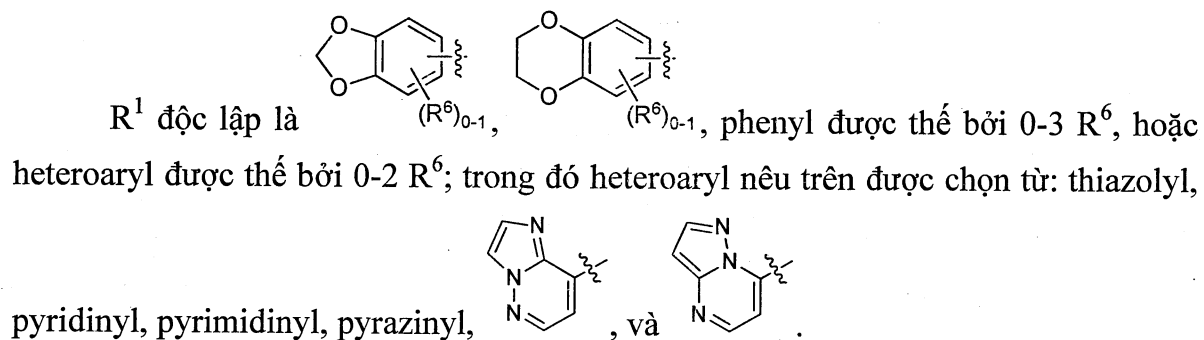
R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-6} alkyl được thế bởi 0-1 OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, C_{5-6} xycloalkenyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, $-O-C_{3-6}$ xycloalkyl, benzyl, và oxazolyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ;

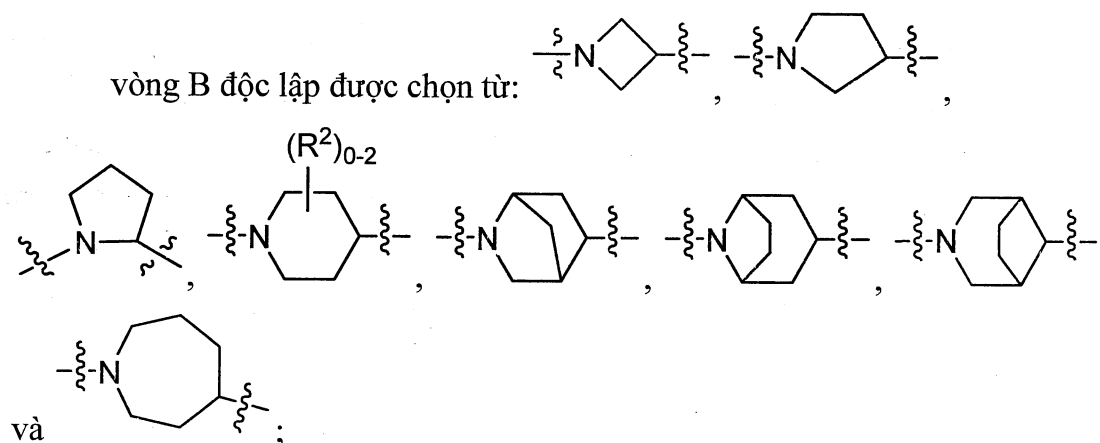
R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl; và

R^{12} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-2}$ alkyl), và tetrazolyl.

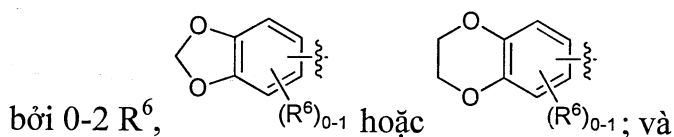
Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, thuộc phạm vi của khía cạnh thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba, trong đó:



Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, thuộc phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:



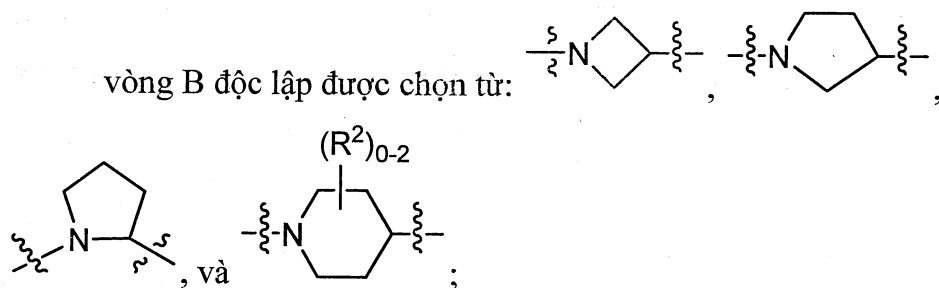
R^1 độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 , pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 , pyrazinyl được thế bởi 0-2 R^6 , pyrimidinyl được thế bởi 0-2 R^6 , thiazolyl được thế



R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: OH, halogen, C_{1-4} alkyl được thế bởi 0-1 CN, C_{1-4} alkoxy, benzyl, và tetrazolylmetyl.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, thuộc phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:

vòng B độc lập được chọn từ:



R^1 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 ;

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy và tetrazolylmetyl;

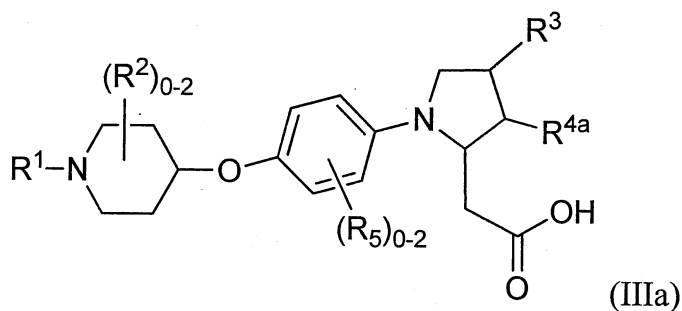
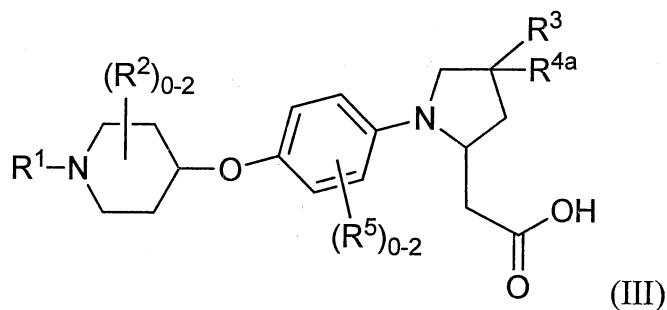
R^3 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi R^{10} , C_{1-4} alkoxy được thế bởi R^{10} , OR^9 và $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4} R^{10}$; và

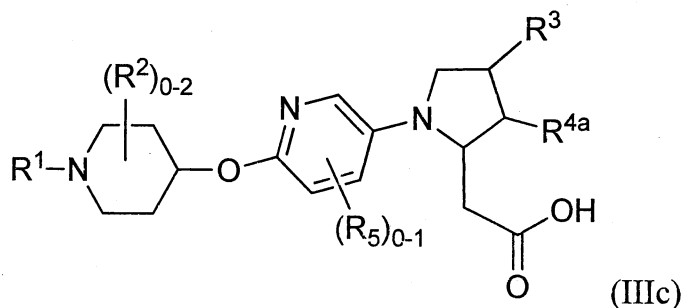
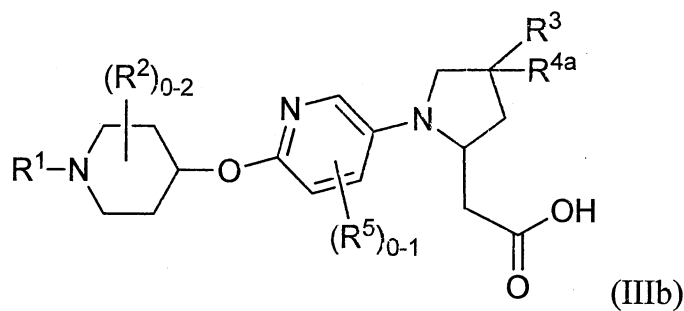
R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, C_{5-6} xycloalkenyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, và benzyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ; và

R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, và tetrazolyl.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc):





hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dùng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 ;

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

R^3 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} alkoxy được thế bởi C_{1-4} alkoxy;

R^{4a} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và xyclopropyl;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-6} alkoxy; và

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, và C_{5-6} xycloalkenyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) (II), (III), (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dùng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, thuộc phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:

R^1 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 ;

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen và C_{1-2} alkyl;

R^3 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} alkoxy được thế bởi C_{1-4} alkoxy;

R^{4a} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và metyl;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-6} alkoxy; và

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-4} alkoxy.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các hợp chất được minh họa bằng ví dụ hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ danh mục nhóm bất kỳ của các hợp chất hoặc một hợp chất từ các ví dụ được minh họa thuộc phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có trị số EC_{50} hGPR40 $\leq 5 \mu M$.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có trị số EC_{50} hGPR40 $\leq 1 \mu M$.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có trị số EC_{50} hGPR40 $\leq 0,5 \mu M$.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có trị số EC_{50} hGPR40 $\leq 0,2 \mu M$.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có trị số EC_{50} hGPR40 $\leq 0,1 \mu M$.

II. Các phương án khác của sáng chế

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó, với lượng có hiệu quả điều trị bệnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm còn chứa (các) chất trị liệu bổ sung. Ví dụ về (các) chất trị liệu bổ sung theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống đái tháo đường, chất chống tăng glucoza huyết, chất chống tăng insulin huyết, chất trị bệnh võng mạc, chất chống bệnh thần kinh, chất chống bệnh thận, chất chống xơ vữa động mạch, chất chống thiếu máu cục bộ, chất chống tăng huyết áp, chất chống béo phì, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tăng lipid máu, chất chống tăng triglycerit máu, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống tái phát hẹp, chất trị bệnh tụy, chất hạ lipid, chất gây chán ăn, và chất làm giảm cảm giác thèm ăn.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất được phẩm, trong đó các chất trị liệu bổ sung là, ví dụ, chất ức chế DPP4 (ví dụ, chất được chọn từ saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, và alogliptin).

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất được phẩm, trong đó các chất trị liệu bổ sung là, ví dụ, chất ức chế SGLT2 (ví dụ, chất được chọn từ dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin và remagliflozin).

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Ví dụ về các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của GPR40 mà có thể được ngăn chặn, được điều biến, hoặc được điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo đường, chứng tăng glucoza huyết, rối loạn dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường thai kỳ, chứng kháng insulin, chứng tăng insulin

huyết, bệnh vồng mạc, bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh thận do đái tháo đường, tổn thương thận cấp, hội chứng tim thận, hội chứng mạch vành cấp, chứng chậm liền vết thương, bệnh xơ vữa động mạch và các di chứng của nó, chức năng tim bất thường, bệnh suy tim sung huyết, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh đột quy, hội chứng chuyển hóa, bệnh tăng huyết áp, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ, loạn lipid máu, rối loạn lipid máu, chứng tăng lipid máu, chứng tăng triglycerit máu, chứng tăng cholesterol máu, lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein - HDL) thấp, lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoprotein - LDL) cao, chứng thiếu máu cục bộ không ở tim, bệnh viêm tụy, rối loạn lipid, và các bệnh gan như NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis - bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu), NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu), bệnh xơ gan, bệnh viêm ruột kết hợp bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn, bệnh Celiac, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm thận, bệnh vảy nến, bệnh viêm da dị ứng cơ địa, và chứng viêm da.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường, chứng tăng glucoza huyết, bệnh đái tháo đường thai kỳ, bệnh béo phì, rối loạn lipid máu, bệnh tăng huyết áp và chứng suy giảm nhận thức, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng glucoza huyết, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh béo phì, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn lipid máu, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tăng huyết áp, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng suy giảm nhận thức, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại chất trị liệu khác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong trị liệu.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong trị liệu để điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng chất trị liệu thứ nhất và thứ hai với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, trong đó chất trị liệu thứ nhất là hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn là, chất trị liệu thứ hai là, ví dụ, chất ức chế DPP4 (ví dụ, chất được chọn từ saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin và alogliptin).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp gồm hợp chất theo sáng chế và (các) chất trị liệu bổ sung để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong trị liệu.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp gồm hợp chất theo sáng chế và (các) chất trị liệu bổ sung để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40.

Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại chất chống đái tháo đường khác và/hoặc một hoặc nhiều loại các chất trị liệu khác mà có thể được dùng qua đường miệng ở cùng dạng liều, trong dạng liều dùng qua đường miệng riêng rẽ hoặc bằng cách tiêm. Loại chất chống đái tháo đường

khác mà có thể tùy ý được dùng kết hợp với chất điều biến thụ thể GPR40 theo sáng chế có thể là một, hai, ba hoặc nhiều chất chống đái tháo đường hoặc chất chống tăng glucoza huyết mà có thể được dùng qua đường miệng ở cùng dạng liều, trong dạng liều dùng qua đường miệng riêng rẽ, hoặc bằng cách tiêm để tạo ra lợi ích được lý bổ sung.

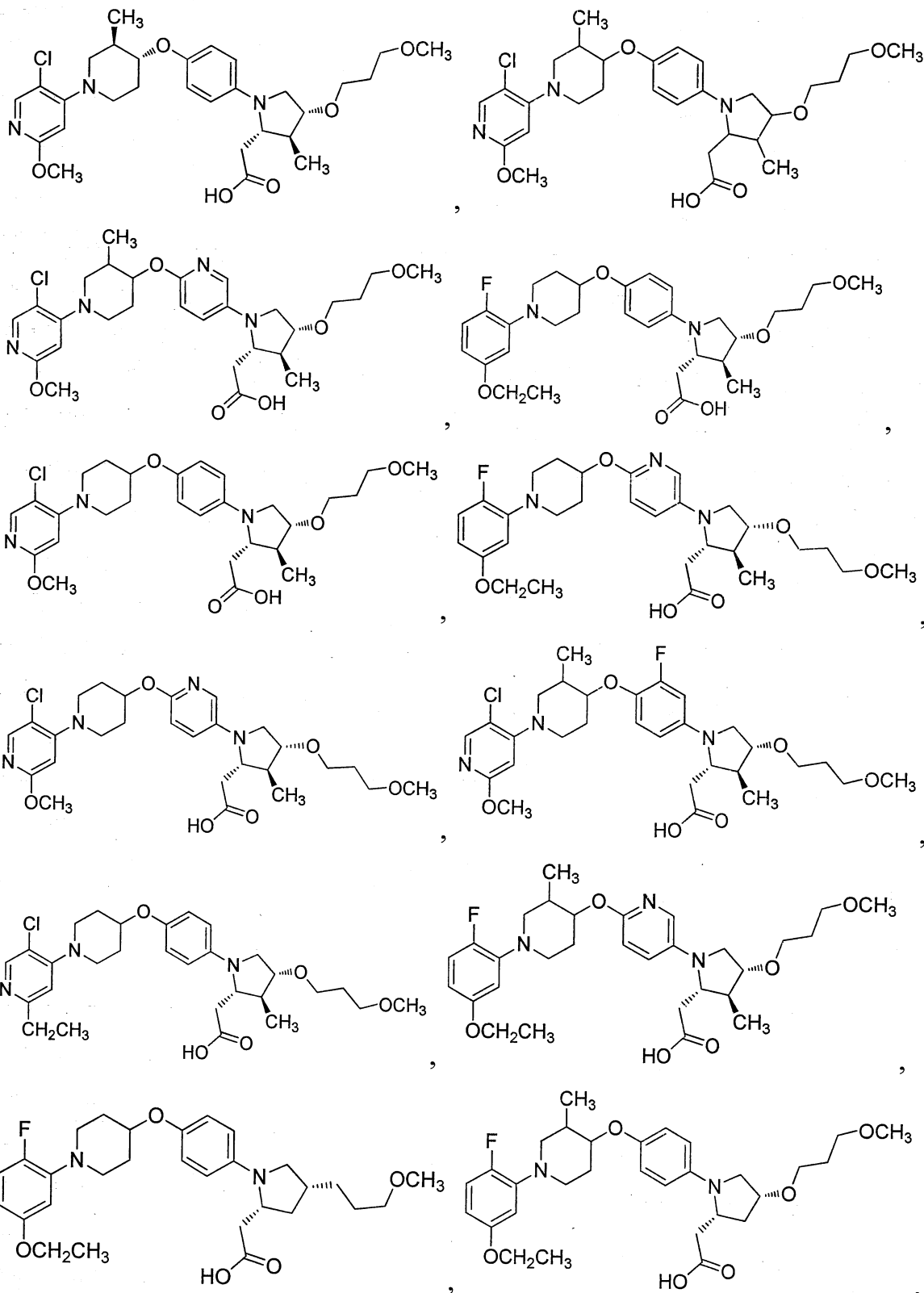
Chất chống đái tháo đường được dùng kết hợp với chất điều biến thụ thể GPR40 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kích thích tiết insulin hoặc chất nhạy cảm với insulin, chất điều biến thụ thể GPR40 khác, hoặc chất chống đái tháo đường khác. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế DPP4 (ví dụ, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin và vildagliptin), biguanide (ví dụ, metformin và phenformin), sulfonyl ure (ví dụ, glyburide, glimepiride và glipizide), chất ức chế glucosidaza (ví dụ, acarbose, miglitol), chất chủ vận PPAR γ như thiazolidindion (ví dụ, rosiglitazone và pioglitazone), chất chủ vận PPAR α/γ kép (ví dụ, muraglitazar, tesaglitazar và aleglitazar), chất hoạt hóa glucokinaza, chất điều biến thụ thể GPR119 (ví dụ, MBX-2952, PSN821, và APD597), chất điều biến thụ thể GPR120 (ví dụ, như được mô tả trong Shimpukade, B. et al., *J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)), chất ức chế SGLT2 (ví dụ, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin và remagliflozin), chất ức chế MGAT (ví dụ, như được mô tả trong Barlind, J.G. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9):2721-2726 (2013)), chất tương tự amylin như pramlintide, và/hoặc insulin.

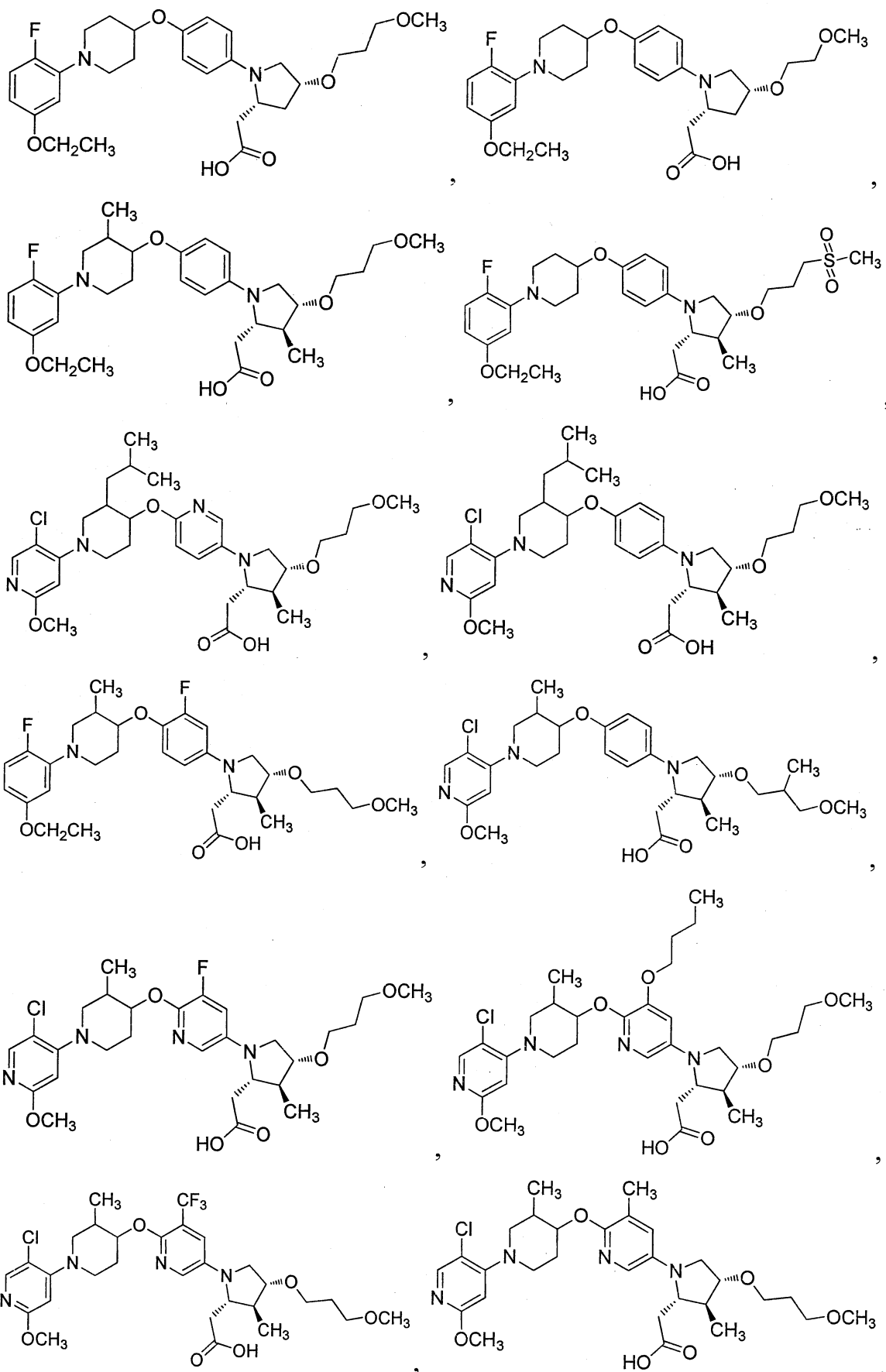
Chất điều biến thụ thể GPR40 theo sáng chế cũng có thể tùy ý được dùng kết hợp với các chất để điều trị biến chứng của bệnh đái tháo đường. Các chất này bao gồm chất ức chế PKC và/hoặc chất ức chế AGE.

Chất điều biến thụ thể GPR40 theo sáng chế cũng có thể tùy ý được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất làm giảm hấp thu thức ăn và/hoặc làm giảm cân như diethylpropion, phendimetrazine, phentermine, orlistat, sibutramine, lorcaserin, pramlintide, topiramate, chất đối kháng thụ thể MCHR1, oxyntomodulin, naltrexone, Amylin peptit, chất điều biến thụ thể NPY Y5, chất điều biến thụ thể NPY Y2, chất điều biến thụ thể NPY Y4, cetilistat, chất điều biến thụ thể 5HT2c, và các chất tương tự. Chất điều biến thụ thể GPR40 theo sáng chế cũng có thể được dùng kết hợp với chất chủ vận của thụ thể peptit-1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1 receptor - GLP-1 R), như exenatide, liraglutide, GLP-1(1-36) amit, GLP-1(7-36) amit, GLP-

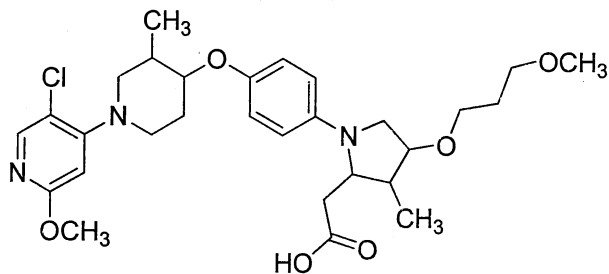
1(7-37), mà có thể được dùng bằng cách tiêm, trong mũi, hoặc dùng cụ dùng qua da hoặc má.

Các phương án bổ sung đề xuất các hợp chất có các cấu trúc:

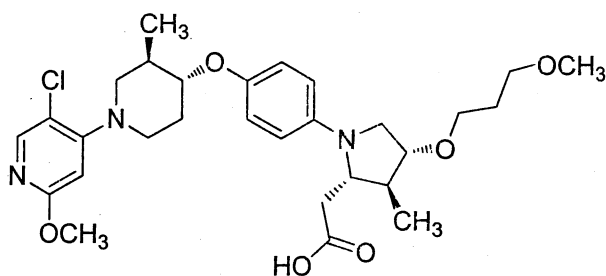




Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:

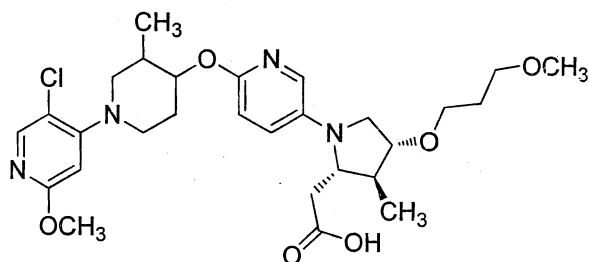


Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



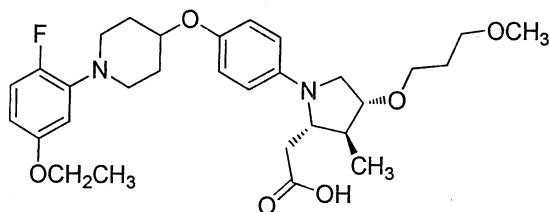
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



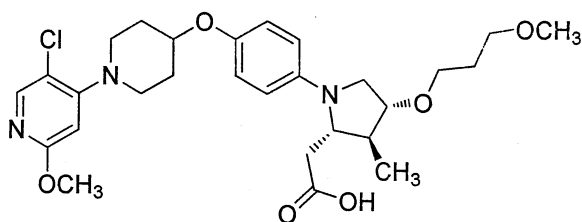
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



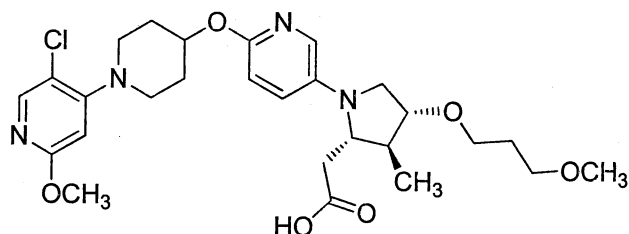
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



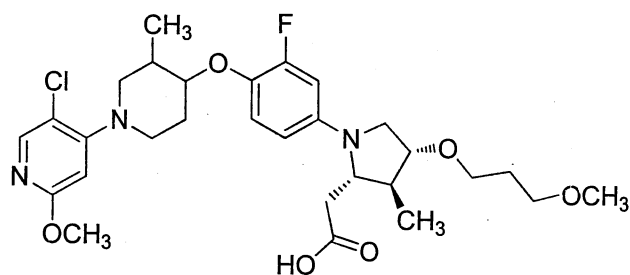
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



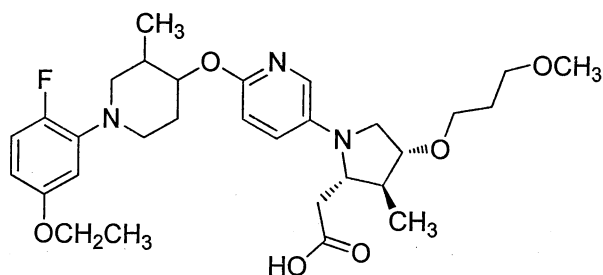
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



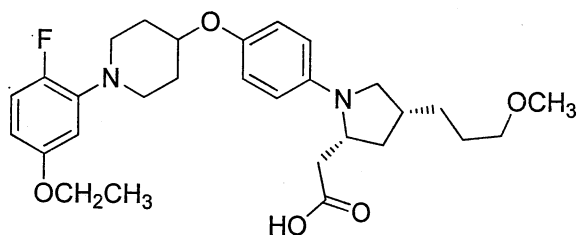
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



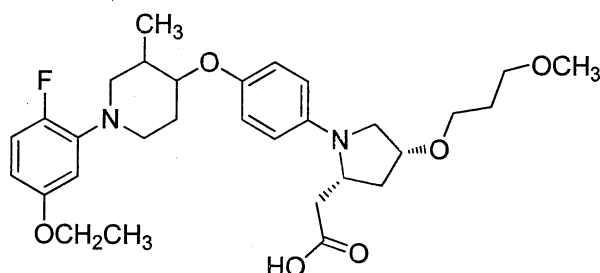
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



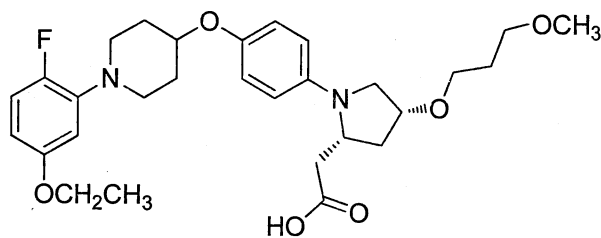
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



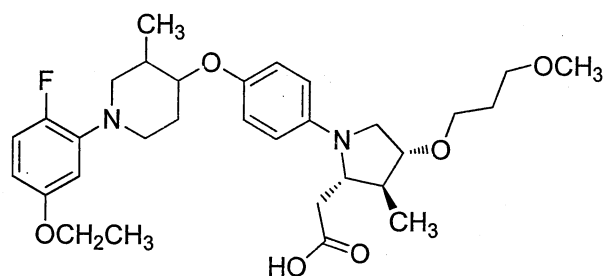
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



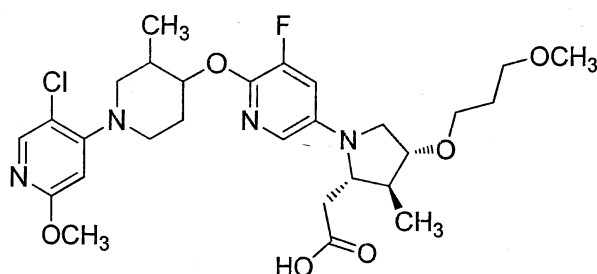
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



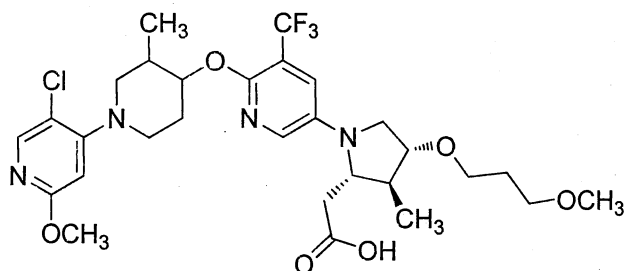
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



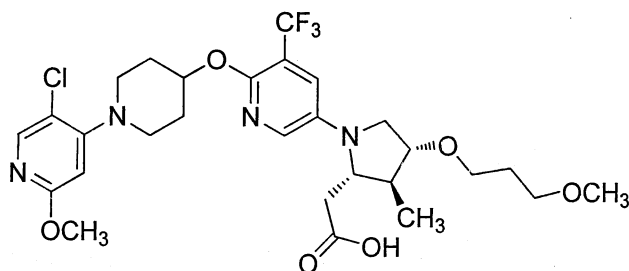
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, dạng đa hình, hoặc solvat của chúng.

Sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác mà không vượt quá phạm vi hoặc các dấu hiệu cơ bản của nó. Sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp của các khía cạnh được ưu tiên theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng phương án bất kỳ và tất cả các phương án của sáng chế có thể được thực hiện cùng với phương án hoặc các phương án khác bất kỳ để mô tả các phương án bổ sung. Cũng cần phải hiểu rằng mỗi phần tử riêng của các phương án là phương án độc lập của chính nó. Hơn nữa, phần tử bất kỳ của một phương án được dự định kết

hợp với phần tử bất kỳ và tất cả các phần tử khác từ phương án bất kỳ để mô tả phương án bổ sung.

III. Hóa học

Xuyên suốt bản mô tả này, các ví dụ và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, công thức hóa học hoặc tên nhất định sẽ bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể và chất đồng phân quang học và các raxemat của chúng khi các chất đồng phân này tồn tại. Thuật ngữ "(các) chất đồng phân lập thể" được dùng để chỉ (các) hợp chất mà có thành phần hóa học giống, nhưng khác nhau về sự sắp xếp của các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các dạng không đối xứng (đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang) và các dạng raxemic là nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "không đối xứng" được dùng để chỉ các phân tử mà có đặc tính không chồng khít được với đối tác ảnh gương, còn thuật ngữ "đối xứng" được dùng để chỉ các phân tử mà chồng khít được với đối tác ảnh gương của chúng. Các thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" được dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quang học.

Nhiều chất đồng phân dị hình của liên kết đôi $C=C$, liên kết đôi $C=N$, hệ vòng, và các nhóm tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất này, và tất cả các chất đồng phân ổn định này cũng được bao gồm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis*- và *trans*- (hoặc *E*- và *Z*-) của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân hoặc dưới dạng các chất đồng phân riêng rẽ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tách ở dạng hoạt quang hoặc dạng raxemic. Các dạng hoạt quang có thể được tạo ra bằng cách phân giải dạng raxemic hoặc bằng cách tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu hoạt quang. Tất cả các quy trình được dùng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian được tạo ra trong đó được coi là một phần của sáng chế. Khi các sản phẩm đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang được điều chế, chúng có thể được tách ra bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn.

Tùy thuộc vào các điều kiện của quy trình mà các sản phẩm cuối của sáng chế thu được ở dạng tự do (trung tính) hoặc dạng muối. Cả dạng tự do và dạng muối của các sản phẩm cuối này là nằm trong phạm vi của sáng chế. Như vậy nếu muốn, một dạng của hợp chất có thể được chuyển hóa thành dạng khác. Bazơ hoặc axit tự do có

thể được chuyển hóa thành muối; muối có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do hoặc muối khác; hỗn hợp gồm các hợp chất đồng phân theo sáng chế có thể được tách thành các chất đồng phân riêng rẽ. Các hợp chất theo sáng chế, dạng tự do và muối của chúng, có thể tồn tại ở nhiều dạng hỗn biến, trong đó các nguyên tử hydro được chuyển vị đến các phần khác của phân tử và do đó, các liên kết hóa học giữa các nguyên tử của phân tử được sắp xếp lại. Cần phải hiểu rằng tất cả các dạng hỗn biến, miễn là chúng có thể tồn tại, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, nguyên tử khác loại bất kỳ có hóa trị chưa được đáp ứng được giả định là có nguyên tử hydro đủ để đáp ứng hóa trị.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" hoặc "alkylen" được dự định bao gồm cả các nhóm hydrocarbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có số nguyên tử cacbon đã định. Ví dụ, "C₁ đến C₆ alkyl" hoặc "C₁₋₆ alkyl" biểu thị alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế với ít nhất một hydro được thay thế bằng một nhóm hóa học khác. Các nhóm alkyl ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me), etyl (Et), propyl (*ví dụ*, n-propyl và isopropyl), butyl (*ví dụ*, n-butyl, isobutyl, *t*-butyl), và pentyl (*ví dụ*, n-pentyl, isopentyl, neopentyl). Khi "C₀ alkyl" hoặc "C₀ alkylen" được sử dụng, nó được dự định để biểu thị liên kết trực tiếp.

"Alkenyl" hoặc "alkenylen" được dự định bao gồm các mạch hydrocarbon có cấu hình thẳng hoặc nhánh có số nguyên tử cacbon đã định và một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến hai, liên kết đôi cacbon-cacbon mà có thể xảy ra ở vị trí ổn định bất kỳ dọc theo mạch. Ví dụ, "C₂ đến C₆ alkenyl" hoặc "C₂₋₆ alkenyl" (hoặc alkenylen), được dự định bao gồm các nhóm C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ alkenyl. Ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-metyl-2-propenyl, và 4-metyl-3-pentenyl.

Thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkyloxy" được dùng để chỉ nhóm -O-alkyl. Ví dụ, "C₁ đến C₆ alkoxy" hoặc "C₁₋₆ alkoxy" (hoặc alkyloxy), được dự định bao gồm các nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ alkoxy. Các nhóm alkoxy ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (*ví dụ*, n-propoxy và isopropoxy), và butoxy (*ví dụ*, n-butoxy, isobutoxy và *t*-butoxy). Tương tự, "alkylthio" hoặc "thioalkoxy" biểu thị nhóm alkyl như được xác định trên đây với số nguyên tử cacbon đã nêu được gắn thông qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ, metyl-S- và etyl-S-.

"Halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, bromo, và iodo. "Haloalkyl" được dự định bao gồm các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch thẳng và nhánh có số nguyên tử cacbon đã định, được thế bởi 1 hoặc nhiều halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl, pentacloetyl, 2,2,2-trifloetyl, heptafllopropyl, và heptaclopropyl. Ví dụ về haloalkyl còn bao gồm "floalkyl" mà được dự định bao gồm các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch thẳng và nhánh có số nguyên tử cacbon đã định, được thế bởi 1 hoặc nhiều nguyên tử flo.

"Haloalkoxy" hoặc "haloalkyloxy" biểu thị nhóm haloalkyl như được xác định trên đây với số nguyên tử cacbon đã nêu được gắn thông qua cầu nối oxy. Ví dụ, "C₁₋₆ haloalkoxy", được dự định bao gồm các nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ haloalkoxy. Ví dụ về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi, và pentaflloetoxi. Tương tự, "haloalkylthio" hoặc "thiohaloalkoxy" biểu thị nhóm haloalkyl như được xác định trên đây với số nguyên tử cacbon đã nêu được gắn thông qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ, triflometyl-S-, và pentaflloetyl-S-.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ nhóm alkyl được đóng vòng, bao gồm hệ vòng có một, hai hoặc nhiều vòng. Ví dụ, "C₃ đến C₆ xycloalkyl" hoặc "C₃₋₆ xycloalkyl" được dự định bao gồm các nhóm C₃, C₄, C₅, và C₆ xycloalkyl. Các nhóm xycloalkyl ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và norbornyl. Các nhóm xycloalkyl mạch nhánh như 1-metylxcyclopropyl và 2-metylxcyclopropyl được bao gồm trong định nghĩa của "xycloalkyl". Thuật ngữ "xycloalkenyl" được dùng để chỉ các nhóm alkenyl được đóng vòng. C₄₋₆ xycloalkenyl được dự định bao gồm các nhóm C₄, C₅, và C₆ xycloalkenyl. Các nhóm xycloalkenyl ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "vòng cacbon", "carboxycyl" hoặc "gốc vòng cacbon" được dự định có nghĩa là vòng có một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 cạnh hoặc vòng có hai vòng hoặc ba vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13 cạnh ổn định bất kỳ, vòng bất kỳ trong chúng có thể no, không no một phần, không no hoặc thơm. Ví dụ về các vòng cacbon này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, adamantyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, xyclooctadienyl, [3.3.0]bixyclooctan, [4.3.0]bixyclononan,

[4.4.0]bixyclodecan (decalin), [2.2.2]bixyclooctan, fluorenyl, phenyl, naphtyl, indanyl, adamantyl, anthracenyl, và tetrahydronaphtyl (tetralin). Như đã nêu trên, các vòng có cầu cũng được bao gồm trong định nghĩa của vòng cacbon (ví dụ, [2.2.2]bixyclooctan). Các vòng cacbon được ưu tiên, trừ khi được chỉ định khác, là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, indanyl, và tetrahydronaphtyl. Khi thuật ngữ "vòng cacbon" được sử dụng, nó được dự định bao gồm "aryl". Vòng có cầu xảy ra khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, nguyên tử cacbon nối hai nguyên tử cacbon không liền kề. Các cầu được ưu tiên là một hoặc hai nguyên tử cacbon. Lưu ý rằng cầu luôn luôn chuyển vòng có một vòng thành vòng có ba vòng. Khi một vòng được tạo cầu, thì các phần tử thế được nêu đối với vòng này cũng có thể có mặt trên cầu.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng cacbon có hai vòng" hoặc "nhóm vòng cacbon hai vòng" được dự định có nghĩa là hệ vòng cacbon có 9 hoặc 10 cạnh ổn định mà chứa hai vòng ngưng tụ và được cấu thành từ các nguyên tử cacbon. Trong số hai vòng ngưng tụ, một vòng là vòng benzo được ngưng tụ với vòng thứ hai; và vòng thứ hai là vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh mà no, không no một phần, hoặc không no. Nhóm vòng cacbon hai vòng có thể được gắn với nhóm bên của nó ở nguyên tử cacbon bất kỳ tạo ra cấu trúc ổn định. Nhóm vòng cacbon hai vòng được mô tả trong bản mô tả này có thể được thế trên nguyên tử cacbon bất kỳ nếu hợp chất thu được là ổn định. Ví dụ về nhóm vòng cacbon hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, naphtyl, 1,2-dihydronaphtyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, và indanyl.

Nhóm "aryl" được dùng để chỉ hydrocacbon thơm có một vòng hoặc hai vòng, bao gồm, ví dụ, phenyl, và naphtyl. Các gốc aryl là đã biết và được mô tả trong, ví dụ, Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). "C₆₋₁₀ aryl" được dùng để chỉ phenyl và naphtyl.

Thuật ngữ "benzyl", được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ nhóm metyl mà trên đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm phenyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị vòng", "heterocyclyl", hoặc "nhóm dị vòng" được dự định có nghĩa là dị vòng ổn định gồm một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc đa vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cạnh mà no, không no một phần, hoặc hoàn toàn không no, và chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

và bao gồm nhóm đa vòng bất kỳ trong đó vòng bất kỳ trong số các vòng dị vòng nêu trên được dung hợp với vòng benzen. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là $N \rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là N hoặc NR trong đó R là H hoặc một phần tử thế khác, nếu được xác định). Vòng dị vòng có thể được gắn với nhóm bên của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ tạo ra cấu trúc ổn định. Các vòng dị vòng được mô tả trong bản mô tả này có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là ổn định. Nguyên tử nitơ trên dị vòng này có thể tùy ý được tạo thành bazơ bậc bốn. Sẽ tốt hơn nếu khi tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này là không liên kết với nhau. Sẽ tốt hơn nếu tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng không vượt quá 1. Khi thuật ngữ "dị vòng" được sử dụng, nó được dự định bao gồm heteroaryl.

Ví dụ về các dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinyl, azetidiny, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazoliny, carbazolyl, 4*H*-carbazolyl, carboliny, cromanyl, cromenyl, cinnoliny, decahydroquinoliny, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiaziny, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, imidazolopyridiny, imidazopyridaziny, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3*H*-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isocromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, isothiazolopyridiny, isoxazolyl, isoxazolopyridiny, metylendioxyphenyl, morpholiny, naphtyridiny, octahydroisoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidiny, oxazolyl, oxazolopyridiny, oxazolidinyperimidiny, oxindolyl, pyrimidiny, phenanthridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, phtalaziny, piperaziny, piperidiny, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridiny, puriny, pyranly, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyrazolopyridiny, pyrazolopyrimidiny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyrolidiny, pyroliny, 2-pyrolidonyl, 2*H*-pyrolyl, pyrolyl, quinazoliny, quinoliny, 4*H*-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, 6*H*-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-

thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thiazolopyridinyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, và xantenyl. Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất vòng ngưng tụ và spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Ví dụ về các dị vòng có 5 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyreryl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, imidazolopyridinyl, imidazopyridazinyl, isatinoyl, isoquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoxazolopyridinyl, quinazolinyl, quinolinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrazolopyridinyl và pyrazolopyrimidinyl.

Ví dụ về các dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyreryl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl. Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất vòng ngưng tụ và spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị vòng hai vòng" hoặc "nhóm dị vòng hai vòng" được dự định có nghĩa là hệ vòng dị vòng ổn định có 9 hoặc 10 cạnh mà chứa hai vòng ngưng tụ và được cấu thành từ các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Trong số hai vòng ngưng tụ, một vòng là vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa vòng heteroaryl có 5 cạnh, vòng heteroaryl có 6 cạnh hoặc vòng benzo, mỗi vòng này được ngưng tụ với vòng thứ hai. Vòng thứ hai là vòng một vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà no, không no một phần, hoặc chưa no, và chứa dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (miễn là vòng thứ nhất không phải là benzo khi vòng thứ hai là vòng cacbon).

Nhóm dị vòng hai vòng có thể được gắn với nhóm bên của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ mà tạo ra cấu trúc ổn định. Nhóm dị vòng hai vòng được mô tả trong bản mô tả này có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là ổn định. Sẽ tốt hơn nếu khi tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này là không liên kề với nhau. Sẽ tốt hơn nếu tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng không vượt quá 1.

Ví dụ về nhóm dị vòng hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, cromanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalyl, và 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" được dự định có nghĩa là các hydrocacbon thơm ổn định một vòng và đa vòng chứa ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, benzodioxolanyl, và benzodioxan. Các nhóm heteroaryl được thế hoặc không được thế. Nguyên tử nitơ được thế hoặc không được thế (*tức là* N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, nếu được xác định). Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (*tức là* $N \rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2).

Ví dụ về heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl.

Các vòng có cầu cũng được bao gồm trong định nghĩa của dị vòng. Vòng có cầu xảy ra khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, nguyên tử (*tức là* C, O, N, hoặc S) nối hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liên kề. Ví dụ về các vòng có cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ, và nhóm cacbon-nitơ. Lưu ý rằng cầu luôn luôn

chuyển vòng có một vòng thành vòng có ba vòng. Khi một vòng được tạo cầu, thì các phân tử thể được nêu đối với vòng này cũng có thể có mặt trên cầu.

Thuật ngữ "ion đôi" được sử dụng để biểu thị loại tích điện âm như clorua, bromua, hydroxit, axetat, và sulfat hoặc loại tích điện dương như natri (Na^+), kali (K^+), canxi (Ca^{2+}) amoni (R_nNH_m^+ trong đó $n=0-4$ và $m=0-4$) và các loại tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm bảo vệ amin" có nghĩa là nhóm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ để bảo vệ các nhóm amin ổn định với chất khử este, hydrazin được thế hai lần, R4-M và R7-M, tác nhân ái nhân, chất khử hydrazin, chất hoạt hóa, bazơ mạnh, bazơ amin bị cản trở và chất đóng vòng. Các nhóm bảo vệ amin này phù hợp các tiêu chuẩn bao gồm các tiêu chuẩn được liệt kê trong Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley (2007) and *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), nội dung của nó được phối hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Ví dụ về các nhóm bảo vệ amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, như sau: (1) loại axyl như formyl, trifloaxetyl, phtalyl, và p-toluensulfonyl; (2) loại carbamat thơm như benzyloxycarbonyl (Cbz) và các benzyloxycarbonyl được thế, 1-(p-biphenyl)-1-metyloxy carbonyl, và 9-florenylmetyloxy carbonyl (Fmoc); (3) loại carbamat béo như *tert*-butyloxycarbonyl (Boc), etoxy carbonyl, diisopropylmetyloxy carbonyl, và alyloxy carbonyl; (4) loại alkyl carbamat vòng như xyclopentyloxy carbonyl và adamantyloxy carbonyl; (5) loại alkyl như triphenylmetyl và benzyl; (6) trialkylsilan như trimetylsilan; (7) loại chứa thiol như phenylthiocarbonyl và dithiasucxinoyl; và (8) loại alkyl như triphenylmetyl, metyl, và benzyl; và loại alkyl được thế như 2,2,2-tricloetyl, 2-phenyletyl, và *t*-butyl; và loại trialkylsilan như trimetylsilan.

Khi được đề cập đến trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế" có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm không phải hydro, với điều kiện là các hóa trị bình thường được duy trì và sự thay thế tạo ra hợp chất ổn định. Các liên kết đôi trên vòng, được sử dụng trong bản mô tả này, là các liên kết đôi được tạo ra giữa hai nguyên tử liền kề trên vòng (ví dụ, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, hoặc $\text{N}=\text{N}$).

Trong trường hợp có các nguyên tử nitơ (ví dụ, amin) trên hợp chất theo sáng chế, chúng có thể được chuyển hoá thành N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hóa (ví dụ, mCPBA và/hoặc hydro peroxit) để thu được các hợp chất khác theo sáng chế.

Do đó, các nguyên tử nitơ đã nêu và được bảo hộ được coi là bao hàm cả nguyên tử nitơ đã nêu này và dẫn xuất N-oxit của nó ($N \rightarrow O$).

Khi biến bất kỳ xảy ra hơn một lần trong cấu tử hoặc công thức bất kỳ của một hợp chất, thì định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện khác. Do đó, ví dụ, nếu một nhóm được thể hiện là được thể bởi 0-3 R, thì nhóm này có thể tùy ý được thể bởi lên đến ba nhóm R, và ở mỗi lần xuất hiện R được chọn độc lập từ định nghĩa của R.

Khi liên kết với phần tử thể được thể hiện là qua liên kết nối hai nguyên tử trên một vòng, thì phần tử thể này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng này. Khi phần tử thể được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử mà qua nó phần tử thể này được liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức nhất định, thì phần tử thể này có thể được liên kết thông qua nguyên tử bất kỳ trong phần tử thể này.

Việc kết hợp các phần tử thể và/hoặc các biến chỉ được phép khi các kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

Cụm từ "được dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học đúng đắn, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng, và/hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra muối cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến hợp chất theo sáng chế được hiểu là bao gồm việc đề cập đến một hoặc nhiều muối của nó. Các muối được dụng là được ưu tiên. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích, ví dụ, trong bước tách hoặc tinh chế mà có thể được dùng trong quá trình điều chế, và do đó, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "các muối được dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối khoáng hoặc muối axit hữu cơ của các nhóm bazơ như amin; và muối kiềm hoặc muối hữu cơ của các nhóm axit như axit carboxylic. Các muối được dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường này bao gồm các muối

thu được từ các axit vô cơ như clohydric, bromhydric, sulfuric, sulfamic, phosphoric, và nitric; và các muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, xitric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylaxetic, glutamic, benzoic, salixylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, toluensulfonic, metansulfonic, etan disulfonic, oxalic, và isethionic, và các axit tương tự.

Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất này ở dạng axit hoặc bazơ tự do phản ứng với một lượng tỷ lệ bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm hai chất này; nói chung, môi trường không phải dạng nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp được tìm thấy trong Allen, L.V., Jr., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), nội dung của nó được phối hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức I có thể có dạng tiền dược chất. Hợp chất bất kỳ mà sẽ được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra chất có hoạt tính sinh học (tức là hợp chất có công thức (I)) là tiền dược chất nằm trong phạm vi của sáng chế. Các dạng tiền dược chất khác nhau là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất này, xem:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- b) Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers, publ. (1991);
- d) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- e) Nielsen, N.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- f) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); và
- g) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Các hợp chất chứa nhóm carboxy có thể tạo ra các este dễ thủy phân sinh lý mà dùng làm tiền dược chất bằng cách được thủy phân trong cơ thể để thu được *chính* hợp chất có công thức (I). Tốt hơn là, các tiền dược chất như vậy được dùng qua đường miệng do sự thủy phân trong nhiều trường hợp chủ yếu xảy ra dưới ảnh hưởng của các enzym tiêu hóa. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được sử dụng khi *bản thân* este có hoạt tính, hoặc trong các trường hợp mà sự thủy phân xảy ra trong máu. Ví dụ về các este dễ thủy phân sinh lý của các hợp chất có công thức I bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylbenzyl, 4-metoxymethyl, indanyl, phtalyl, metoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxy-C₁₋₆alkyl (ví dụ., axetoxymethyl, pivaloyloxymethyl hoặc propionylloxymethyl), C₁₋₆alkoxycarbonyloxy-C₁₋₆alkyl (ví dụ, metoxycarbonyloxymethyl hoặc etoxycarbonyloxymethyl, glyxyloxymethyl, phenylglyxyloxymethyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl), và các este dễ thủy phân sinh lý khác đã biết được sử dụng, ví dụ, trong lĩnh vực về penicillin và cephalosporin. Các este như vậy có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này.

Việc điều chế các tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực này và được mô tả trong, ví dụ, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (Second Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số hiệu nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị thích hợp để bao gồm trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, như ²H (còn được biểu diễn dưới dạng 'D' đối với đơteri) và ³H, cacbon như ¹¹C, ¹³C, và ¹⁴C, nitơ, như ¹³N và ¹⁵N, oxy, như ¹⁵O, ¹⁷O, và ¹⁸O. Các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, là hữu ích trong các nghiên cứu về sự phân bố dược chất và/hoặc cơ chất trong mô. Các đồng vị phóng xạ triti, ³H, và cacbon-14, ¹⁴C, là đặc biệt hữu ích nhằm mục đích này xét về mặt dễ kết hợp của chúng và các cách phát hiện sẵn có. Sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, ²H, có thể tạo ra các ưu điểm trị liệu nhất

định thu được từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm, và vì vậy, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Sự thay thế bằng các chất đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C , ^{15}O , và ^{13}N , có thể hữu ích trong các nghiên cứu chụp positron cắt lớp (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra sự chiếm giữ thụ thể cơ chất. Các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu nếu không sẽ được dùng.

Thuật ngữ "solvat" có nghĩa là liên kết vật lý giữa hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi, dù là hữu cơ hoặc vô cơ. Liên kết vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách ra, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào lưới tinh thể của chất rắn kết tinh. Các phân tử dung môi trong solvat có thể có mặt theo cách sắp xếp thông thường và/hoặc cách sắp xếp không có trật tự. Solvat có thể bao gồm một lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ các phân tử dung môi. "Solvat" bao gồm cả solvat trong pha dung dịch và solvat dễ tách. Các solvat làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrat, etanolat, metanolat, và isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa là đã biết phổ biến trong lĩnh vực này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "(các) dạng đa hình" chỉ (các) dạng kết tinh có cùng cấu trúc hóa học/thành phần nhưng kiểu bố trí của các phân tử và/hoặc các ion trong không gian khác nhau tạo ra các tinh thể. Các hợp chất theo sáng chế có thể được đề xuất dưới dạng chất rắn vô định hình hoặc chất rắn kết tinh. Việc làm đông khô có thể được dùng để tạo ra hợp chất theo sáng chế dưới dạng rắn.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này được xác định như sau: "1 x" thay cho một lần, "2 x" thay cho hai lần, "3 x" thay cho ba lần, "Å" thay cho "Ångstrom", "°C" thay cho độ Celsius, "eq" thay cho đương lượng hoặc các đương lượng, "g" thay cho gam hoặc các gam, "mg" thay cho miligam hoặc các miligam, "L" thay cho lít hoặc các lít, "mL hoặc ml" thay cho mililit hoặc các mililit, "μL" thay cho microlit hoặc các microlit, "N" thay cho bình thường, "M" thay cho mol, "N" thay cho bình thường, "mmol" thay cho milimol hoặc các milimol, "min" thay cho phút hoặc phút, "h" thay cho giờ hoặc giờ, "rt" thay cho nhiệt độ trong phòng, "RT"

thay cho thời gian lưu, "atm" thay cho khí quyển, "psi" thay cho pao trên mỗi in-sơ vuông, "conc." thay cho sản phẩm đặc, "aq" thay cho "dạng nước", "sat" hoặc "sat'd" thay cho bão hòa, "MW" thay cho khối lượng phân tử, "mp" thay cho điểm nóng chảy, "MS" hoặc "Mass Spec" thay cho khối phổ, "ESI" thay cho khối phổ ion hóa bằng phun điện tử, "HR" thay cho độ phân giải cao, "HRMS" thay cho khối phổ có độ phân giải cao, "LCMS" thay cho khối phổ sắc ký lỏng, "HPLC" thay cho sắc ký lỏng cao áp, "RP HPLC" thay cho HPLC pha đảo, "RP-Prep. HPLC" thay cho HPLC điều chế pha đảo, "TLC" hoặc "tlc" thay cho sắc ký lớp mỏng, "NMR" thay cho quang phổ học cộng hưởng từ hạt nhân, "nOe" thay cho quang phổ học hiệu ứng Overhauser hạt nhân, "¹H" thay cho proton, "δ" thay cho delta, "s" thay cho vạch đơn, "d" thay cho vạch đôi, "t" thay cho vạch ba, "q" thay cho vạch bốn, "m" thay cho vạch bội, "br" thay cho rộng, "Hz" thay cho héc, và "α", "β", "R", "S", "E", và "Z" là các ký hiệu hóa học lập thể quen thuộc với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

AcCl	axetyl clorua
Ac ₂ O	anhydrit axetic
AcOH	axit axetic
ADDP	1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin
Ag ₂ O	bạc oxit
AlMe ₃	trimetyl nhôm
atm	khí quyển
9-BBN	9-borabixyclo[3.3.1]nonan
BF ₃ ·OEt ₂	bo triflorua dietyl eterat
BF ₃ ·SMe ₂	bo triflorua dimetyl sulfua
BH ₃ ·DMS	phức hợp boran dimetyl sulfua
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycacbonyl
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
Bu	butyl
Bu ₂ BOTf	dibutylbo triflometansulfonat
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol
Bu ₃ P	tributylphosphin

CBr_4	cacbon tetraclorea
CDCl_3	dotero-clorofom
CD_2Cl_2	dotero-diclometan
cDNA	ADN bổ trợ
CH_2Cl_2	hoặc diclometan
DCM	
CH_3CN	hoặc axetonitril
MeCN	
CHCl_3	clorofom
CO_2	cacbon dioxit
CSA	axit camphorsulfonic
Cs_2CO_3	xesi cacbonat
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	đồng(II) axetat
CuI	đồng(I) iodua
$\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$	phức hợp đồng(I) bromua dimetylsulfua
DAST	(diethylamino)lưu huỳnh triflorua
DBAD	di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylat
DEAD	diethyl azodicarboxylat
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIBAL-H	nhôm diisobutyl hydrua
DIPEA	diisopropyletylamin
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	dimetyl formamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
DtBPF	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)feroxen
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
Et	etyl
Et_2O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOCOCl	etyl clorofomat
EtOH	etanol
H_2	hydro phân tử
H_2O_2	hydro peroxit

H_2SO_4	axit sulfuric
HCl	axit clohydric
Hex	hexan
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>i</i> -PrOH hoặc IPA	isopropanol
KCN	kali xyanua
K_2CO_3	kali cacbonat
K_2HPO_4	dikali phosphat
KHSO_4	kali bisulfat
KI	kali iodua
KOH	kali hydroxit
KOtBu	kali <i>tert</i> -butoxit
K_3PO_4	trikali phosphat
LAH	lithi nhôm hydrua
LDA	lithi diisopropylamit
L.G.	nhóm rời chuyển
LHMDS	lithi hexametyldisilazit
LiBH_4	lithi bohydrua
LiOH	lithi hydroxit
L-Selectride	lithi tri- <i>sec</i> -butylbohydrua
Me	metyl
MeI	iodometan
MeLi	metyl lithi
MeOH	metanol
MgSO_4	magie sulfat
MSA	axit metansulfonic
MsCl	metansulfonyl clorua
MTBE	metyl <i>tert</i> -butylete
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	natri triacetoxibohydrua
NaDCC	natri dicloisoxyanurat
NaHMDS	natri hexametyldisilazit
NaNO_2	natri nitrit

Na_2SO_4	natri sulfat
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	natri thiosulfat
NaBH_4	natri bohydrua
NaCl	natri clorua
NaCN	natri xyanua
NCS	<i>N</i> -closucxinimit
NaH	natri hydrua
NaHCO_3	natri bicacbonat
NaOH	natri hydroxit
NaOtBu	natri <i>tert</i> -butoxit
NH_3	amoniac
NH_4Cl	amoni clorua
NH_4OH	amoni hydroxit
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	paladi(II) axetat
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	paladi hydroxit
Pd/C	paladi trên cacbon
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua
$\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$	[1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
P.G.	nhóm bảo vệ
Ph	phenyl
Ph_3P	triphenylphosphin
Pr	propyl
PS	polystyren
PtO_2	platin(IV) oxit
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SiO_2	silic dioxit
SPhos	2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl
tiền chất xúc tác	sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl) [2-(2-aminoethylphenyl)]paladi(II) - metyl- <i>t</i> -butyl ete
SPhos	1,1'-biphenyl) [2-(2-aminoethylphenyl)]paladi(II) - metyl- <i>t</i> -butyl ete

TBAF	tetrabutylamoni florua
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butylclodiphenylsilan
TBS-Cl	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl clorua
TBSOTf	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl triflometansulfonat
TCCA	axit tricloisoxyanuric
TEA hoặc NEt ₃	trietylamin
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy
TFA	axit trifloaxetic
Tf ₂ O	triflometansulfonic anhydrit
THF	tetrahydrofuran
TiCl ₄	titan tetraclorua
TMS-Cl	clotrimetylsilan
TsCl	4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua
TsOH hoặc <i>p</i> TsOH	axit <i>para</i> -toluensulfonic
XPhos	2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc bằng các biến đổi trên đó như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp với các chất phản ứng và các nguyên liệu được dùng và thích hợp đối với các biến đổi được thực hiện. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ hiểu rằng nhóm chức có mặt trên phân tử cần phải phù hợp với các biến đổi được đề xuất. Điều này đôi khi sẽ yêu cầu quyết định thay đổi thứ tự các bước tổng hợp hoặc chọn một sơ đồ quy trình cụ thể so với một sơ đồ khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Các hợp chất mới theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và các kỹ thuật được mô tả trong phần này. Ngoài ra, trong phần mô tả các

phương pháp tổng hợp được nêu dưới đây, cần phải hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm việc lựa chọn dung môi, môi trường phản ứng, nhiệt độ phản ứng, thời gian thử nghiệm và quy trình thực hiện, được chọn là các điều kiện chuẩn cho phản ứng đó, mà dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các giới hạn đối với các phản tử thể tương hợp với các điều kiện phản ứng sẽ là hiển nhiên dễ dàng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và sau đó các phương pháp thay thế phải được sử dụng.

Tổng hợp

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các quy trình làm ví dụ được mô tả trong các sơ đồ và ví dụ thực hiện sau, cũng như các quy trình liên quan trong các tài liệu chuyên ngành được công bố mà được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các chất phản ứng và các quy trình làm ví dụ đối với các phản ứng này xuất hiện dưới đây và trong các ví dụ thực hiện. Việc bảo vệ và loại bảo vệ trong các quy trình dưới đây có thể được thực hiện bằng các quy trình nói chung đã biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley (2007)). Các phương pháp tổng hợp hữu cơ chung và các biến đổi về nhóm chức được tìm thấy trong: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Sixth Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, Second Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), và các tài liệu tham khảo trong đó.

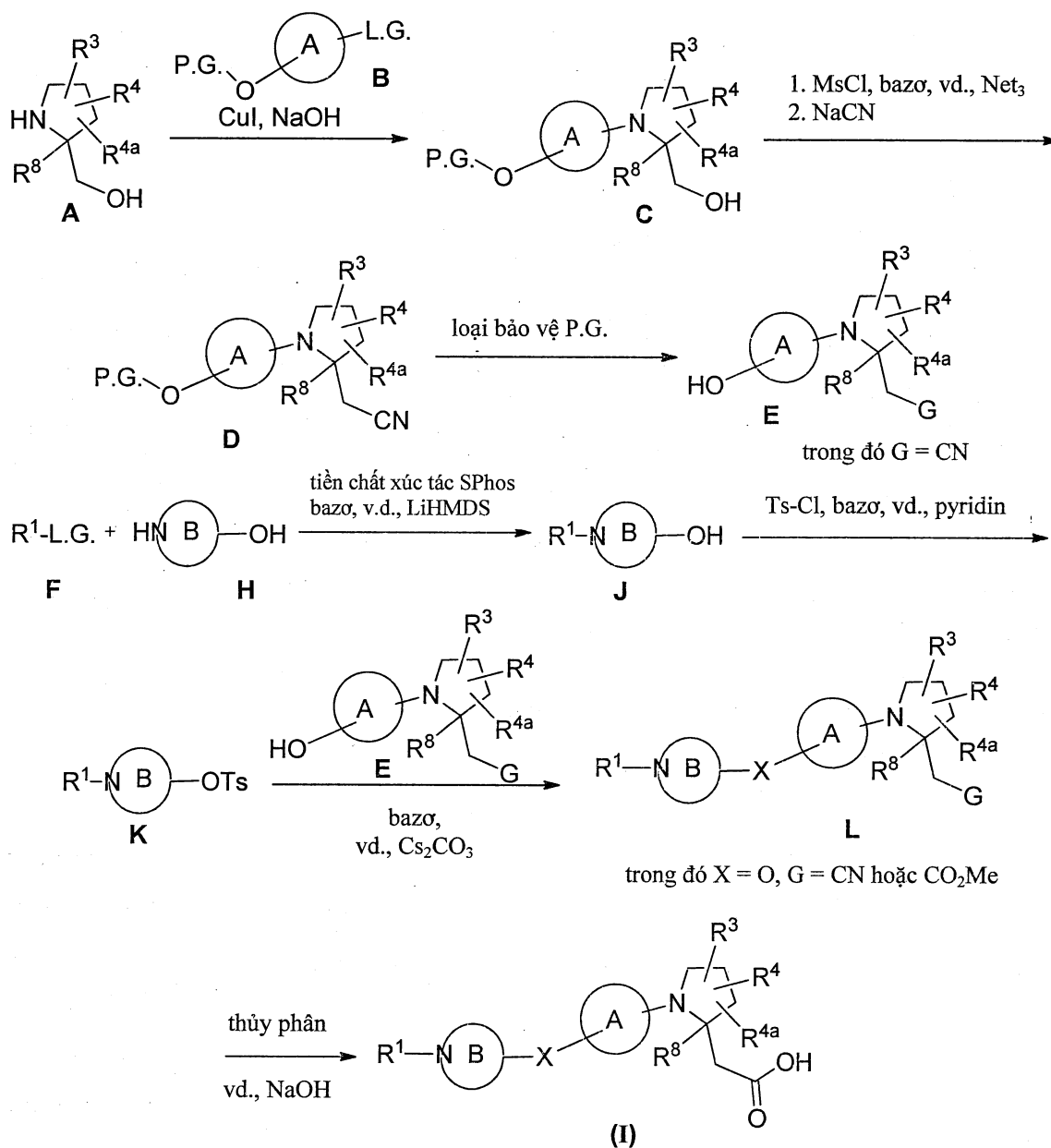
Các phương pháp để tổng hợp nhiều hợp chất pyrrolidin được thể hữu ích làm nguyên liệu ban đầu để điều chế các hợp chất theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ về các phương pháp hữu ích để điều chế các nguyên liệu pyrrolidin xem các tài liệu tham khảo sau và các tài liệu được trích dẫn trong đó: Katritzky et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press Inc., New York (1996); Bellina, F. et al., *Tetrahedron*, 62:7213 (2006); Wolfe, J.P., *Eur. J. Org. Chem.*, 571 (2007); Deng, Q.-H. et al., *Organic Letters*, 10:1529 (2008); Pisaneschi,

F. et al., *Synlett*, 18:2882 (2007); Najera, C. et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 44(39):6272 (2005); Sasaki, N.A., *Methods in Molecular Medicine*, 23(*Peptidomimetics Protocols*):489 (1999); Zhou, J.-Q. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 57(12):3328 (1992); Coldham, I. et al., *Tetrahedron Letters*, 38(43):7621 (1997); Schlummer, B. et al., *Organic Letters*, 4(9):1471 (2002); Larock, R.C. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 59(15):4172 (1994); Galliford, C.V. et al., *Organic Letters*, 5(19):3487 (2003); Kimura, M. et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 47(31):5803 (2008); Ney, J.E. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 347:1614 (2005); Paderes, M.C. et al., *Organic Letters*, 11(9):1915 (2009); Wang, Y.-G. et al., *Organic Letters*, 11(9):2027 (2009); Cordero, F.M. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(11):4225 (2009); Hoang, C.T. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(11):4177 (2009). Luly, J.R. et al., *Journal of the American Chemical Society*, 105:2859 (1983); Kimball, F.S. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16:4367 (2008); Bertrand, M.B. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 73(22):8851 (2008); Browning, R.G. et al., *Tetrahedron*, 60:359 (2004); Ray, J.K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2(12):1417 (1994); Evans, G.L. et al., *Journal of the American Chemical Society*, 72:2727 (1950); Stephens, B.E. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(1):254 (2009); Spangenberg, T. et al., *Organic Letters*, 11(2):261 (2008); và Qiu, X.-L. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 67(20):7162 (2008).

Các hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bắt đầu từ pyrrolidin A *thông qua* việc ghép cặp với hợp chất trung gian B bằng cách sử dụng, ví dụ, CuI và NaOH để thu được prolinol C, như được thể hiện trên sơ đồ 1. Sự hoạt hóa hợp chất trung gian C, *thông qua* metansulfonyl clorua và bazơ chẳng hạn, và sự chiếm chỗ bằng natri xyanua tạo ra nitril D. Việc loại bỏ P.G. trên hợp chất trung gian D, như hydro phân (khi P.G. là benzyl etc), thu được phenol E. Nhóm R¹ của hợp chất trung gian J được nối vào *thông qua* sự chiếm chỗ của L.G. trong hợp chất trung gian F *thông qua* amin H bằng cách sử dụng tiền chất xúc tác S-Phos và bazơ, như LiHMDS hoặc, tùy ý *thông qua* sự chiếm chỗ không được xúc tác của L.G. Hydroxyl của amin J có thể được hoạt hóa bằng, ví dụ, para-toluensulfonyl clorua và bazơ, như pyridin, để thu được tosylat K. Hợp chất trung gian K và phenol E có thể được ghép cặp bằng cách sử dụng bazơ, như Cs₂CO₃, để thu được hợp chất trung gian L. Nhóm xyano

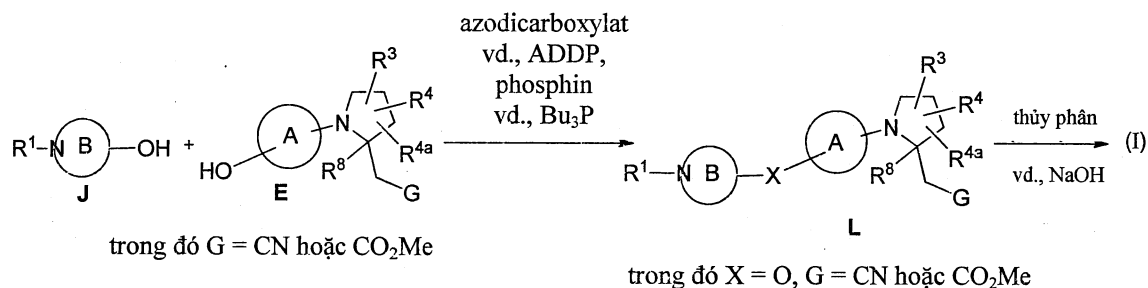
hoặc methyl este có thể được thủy phân *thông qua* NaOH chẳng hạn, để thu được hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng phản ứng của rượu J với phenol E thông qua phản ứng Mitsunobu bằng cách sử dụng azodicarboxylat, như ADDP, và phosphin (ví dụ, Bu_3P) như được thể hiện trên sơ đồ 2 để thu được hợp chất L. Hợp chất trung gian L có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách thủy phân bằng bazơ, như NaOH.

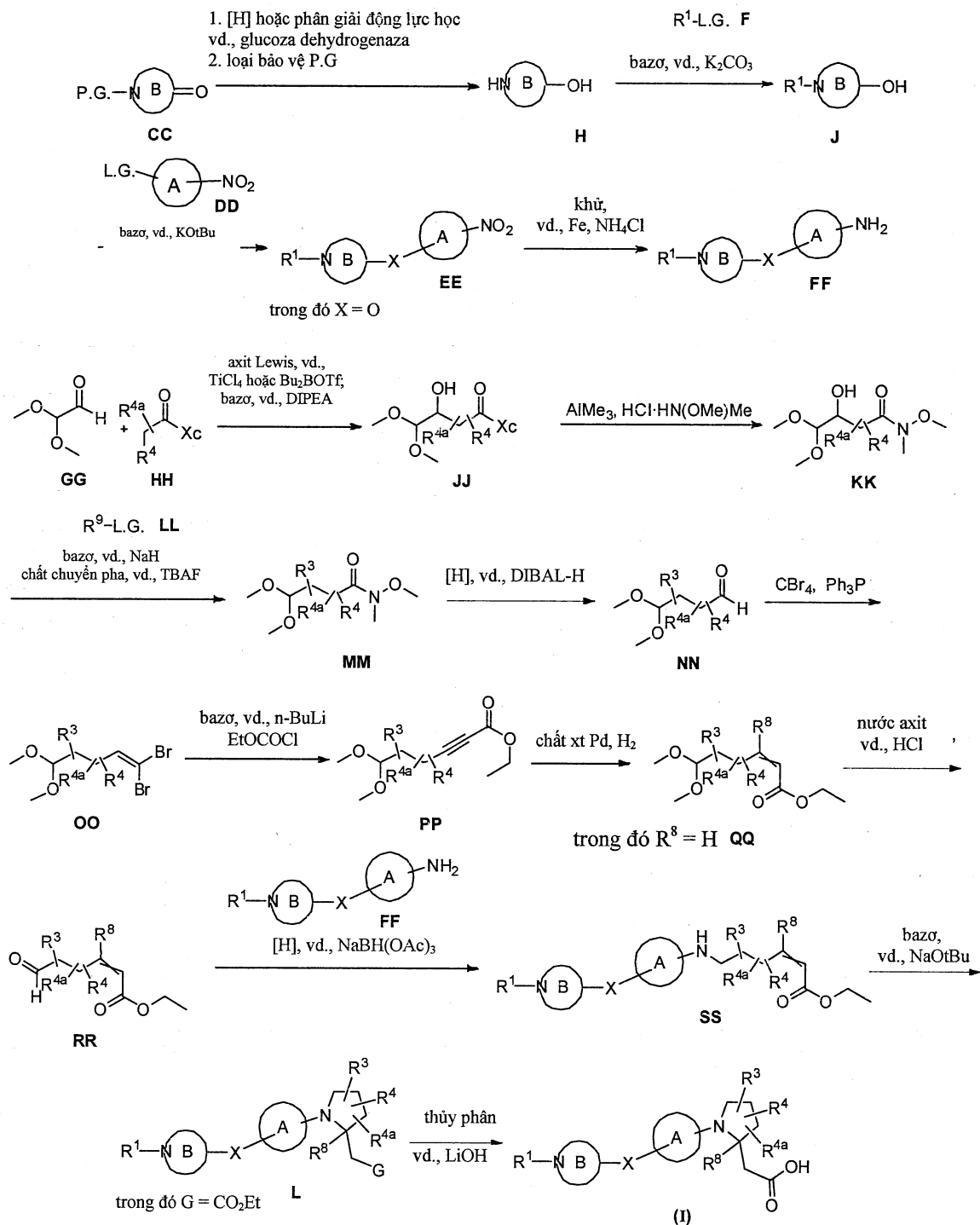
Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bắt đầu từ xeton CC, mà có thể được khử thành rượu H bằng nguồn hydrua hoặc phân giải động lực học bằng cách sử dụng glucoza dehydrogenaza chẳng hạn, tiếp theo loại bảo vệ P.G. bằng cách hydro phân (khi P.G. là nhóm benzyl) như được thể hiện trên sơ đồ 2.2. Sự chiếm chỗ của L.G., như clorua, trên hợp chất F bằng cách sử dụng bazơ, như K₂CO₃, tạo ra hợp chất J. Hydroxyl của hợp chất J có thể chiếm chỗ L.G. trên hợp chất trung gian DD bằng cách sử dụng bazơ, như KOtBu, để thu được hợp chất EE. Nhóm nitro có thể được khử *thông qua* Fe và NH₄Cl chẳng hạn, để thu được amin FF.

HH phụ trợ không đối xứng được axyl hóa có thể được cho phản ứng với 2,2-dimetoxyaxetaldehyt GG bằng cách sử dụng axit Lewis, như TiCl₄ hoặc Bu₂BOTf cùng với bazơ, như DIPEA, để thu được sản phẩm aldol JJ. Chất phụ trợ không đối xứng được loại bỏ bằng cách sử dụng AlMe₃ và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua để thu được amit Weinreb KK. Hợp chất trung gian KK có thể được alkyl hóa bằng hợp chất trung gian LL bằng cách sử dụng bazơ, như NaH, và chất chuyển pha, như TBAF, để thu được hợp chất trung gian MM. Amit Weinreb MM có thể được cho phản ứng với chất phản ứng hydrua, như DIBAL-H, để thu được aldehyt NN. Hợp chất trung gian NN có thể được cho phản ứng với CBr₄ và Ph₃P để thu được dibromua OO. Dibromua OO có thể được cho phản ứng với bazơ, như n-BuLi, và chất axyl hóa, như etyl clorofomat, để thu được alkyn PP. Alkyn có thể được hydro hóa bằng cách sử dụng chất xúc tác Pd, như chất xúc tác Lindlar, để thu được alken QQ. Nhóm axetal của hợp chất trung gian QQ có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng nước axit, như HCl, để thu được aldehyt RR. Aldehyt này có thể được amin hóa khử bằng amin FF bằng cách sử dụng nguồn hydrua, như NaBH(OAc)₃, để thu được amin SS. Amin SS có thể được đóng vòng thành hợp chất trung gian L bằng cách sử dụng bazơ, như NaOtBu. Việc thủy phân este L *thông qua* LiOH chẳng hạn, có thể thu được hợp chất có công thức (I).

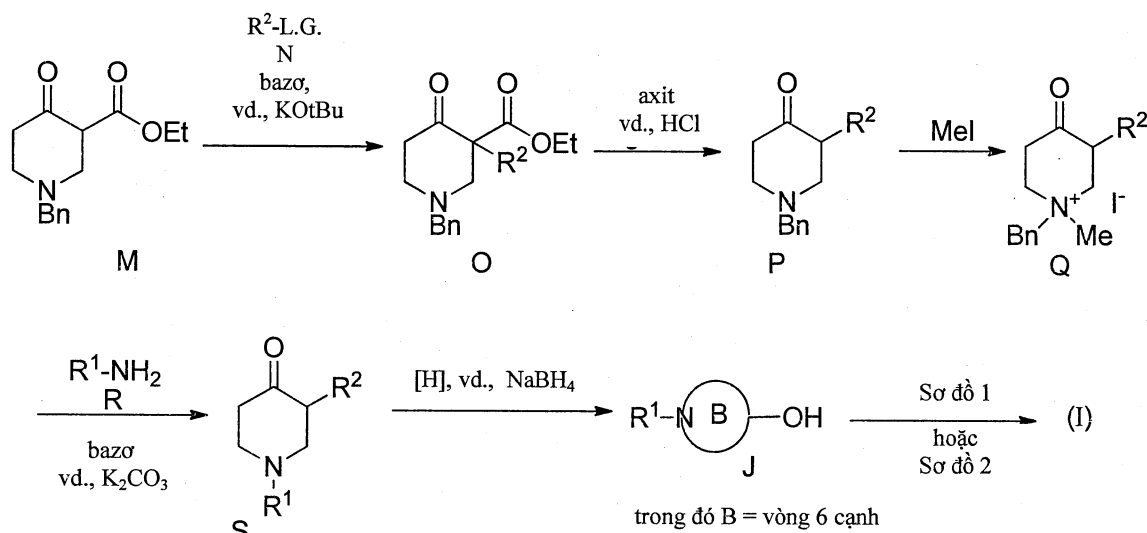
Sơ đồ 2.2



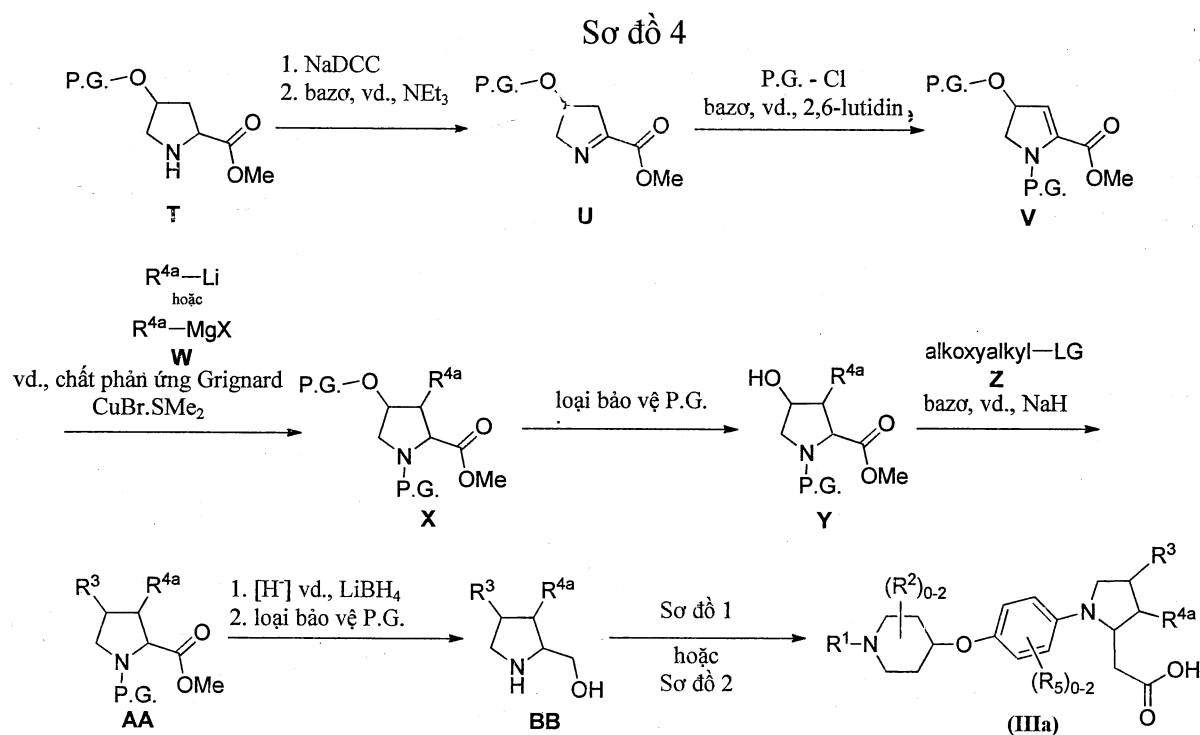
Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bắt đầu từ etyl 1-benzyl-4-oxopiperidin-3-carboxylat (hợp chất trung gian M), mà có thể được cho phản ứng với $\text{R}^2 - \text{L.G.}$, như trong hợp chất trung gian N, bằng cách sử dụng bazơ, như KOTBu, để thu được β -ketoeste O như được thể hiện trên sơ đồ 3. Este có thể được loại bỏ *thông qua* sự tách nhóm carboxyl bằng axit, ví dụ, HCl, để thu được

piperidinon P. Muối metyl iodoni Q có thể được tạo ra từ piperidinon P bằng cách sử dụng MeI. Muối Q có thể được chuyển hóa thành piperidinon S bằng cách phản ứng với amin R và bazơ (ví dụ, K_2CO_3). Xeton S có thể được khử bằng cách sử dụng nguồn hydrua, như $NaBH_4$, để thu được rượu J. Rượu J có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) theo trình tự được minh họa trên sơ đồ 1 hoặc sơ đồ 2.

Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức (IIIa) có thể được tổng hợp *thông qua* phản ứng của pyrrolidin T với NaDCC tiếp theo sự khử bằng cách sử dụng bazơ (ví dụ, NEt_3) như được thể hiện trên sơ đồ 4. Hợp chất trung gian U thu được có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ và bazơ (ví dụ, 2,6-lutidin) để thu được V. Phản ứng Michael với chất phản ứng Grignard hoặc alkyl lithi W và $CuBr \cdot SMe_2$ tạo ra hợp chất trung gian X. Việc loại bỏ bảo vệ hợp chất trung gian X tạo ra hydroxyl Y, mà có thể được alkyl hóa bằng nhóm alkoxyalkyl Z và bazơ, như NaH để thu được AA. Este này có thể được khử bằng nguồn hydrua, như $LiBH_4$, và sau đó, nhóm bảo vệ trên nitơ có thể được loại bỏ. Hợp chất trung gian BB thu được có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IIIa) *thông qua* trình tự tương tự như trình tự được thể hiện trên sơ đồ 1 hoặc 2.



IV. Sinh học

Bệnh đái tháo đường là bệnh nghiêm trọng gây ra cho trên 100 triệu người trên toàn thế giới. Nó được chẩn đoán là nhóm rối loạn được đặc trưng bởi sự nội cân bằng glucoza bất thường gây ra tăng glucoza máu. Bệnh đái tháo đường là hội chứng với các yếu tố chuyển hóa, mạch máu, và thần kinh có quan hệ với nhau. Sự bất thường về chuyển hóa nói chung được đặc trưng bởi chứng tăng glucoza huyết và các biến đổi về sự chuyển hóa hydrat cacbon, chất béo và protein gây ra do sự tiết insulin giảm hoặc mất đi và/hoặc sự tiết insulin không hiệu quả. Hội chứng mạch máu bao gồm các bất thường trong mạch máu dẫn đến các biến chứng tim mạch, vớng mạc và thận. Các bất thường trong hệ thần kinh ngoại biên và tự động cũng là một phần của hội chứng đái tháo đường. Đáng chú ý, bệnh đái tháo đường là nguyên nhân đứng thứ tư của các cái chết do bệnh trên toàn cầu, nguyên nhân lớn nhất là bệnh suy thận ở các nước phát triển, nguyên nhân dẫn đầu là sự suy giảm thị lực ở các nước công nghiệp hóa và có mức tăng tỷ lệ mắc bệnh lớn nhất ở các nước đang phát triển.

Bệnh đái tháo đường typ 2, chiếm 90% trong các trường hợp đái tháo đường, được đặc trưng bởi sự tăng tính kháng insulin được kết hợp với sự tiết insulin không đủ sau một khoảng thời gian tăng insulin huyết bù. Các nguyên nhân về sự suy giảm thứ phát tế bào β chưa được hiểu hoàn toàn. Sự tổn thương hoặc hủy hoại đảo tụy

mắc phải và/hoặc các yếu tố di truyền gây ra tính miễn cảm với sự tiết không đủ của đảo tụy đã được giả thuyết.

Các axit béo tự do (free fatty acid - FFA) được chứng minh là ảnh hưởng đến sự tiết insulin từ các tế bào β chủ yếu bằng cách làm tăng sự tiết insulin được kích thích bởi glucoza (glucose-stimulated insulin secretion - GSIS). Mặc dù glucoza được nhận diện là chất kích thích tiết insulin chủ yếu từ các tế bào β , các kích thích khác, như các axit amin, hormon, và FFA, cũng điều hòa sự tiết insulin. Do đó, dưới các thiết lập bình thường, sự tiết insulin từ các tế bào β đáp ứng với sự hấp thu thức ăn được gây ra bởi các kích thích chung của các chất dinh dưỡng, như glucoza, axit amin, và FFA, và các hormon như incretin peptit giống glucagon 1 (glucagon-like peptide 1 - GLP-1). Các axit béo cũng đã biết là kích thích sự tiết một số hormon báo no trong ruột, bao gồm cholecystokinin (CCK), GLP-1, và peptit YY (PYY).

Các thụ thể được ghép cặp với protein G (G-protein coupled receptor - GPCR) được biểu hiện trong các tế bào β được biết là điều biến sự giải phóng insulin đáp ứng với các thay đổi về hàm lượng glucoza huyết tương. GPR40, còn được gọi là thụ thể axit béo 1 (fatty acid receptor 1 - FFAR1), là thụ thể FFA gắn kết màng mà được biểu hiện ưu tiên trong các đảo tụy và đặc biệt là trong các tế bào β . GPR40 (ví dụ, GPR40 của người, RefSeq mRNA ID NM_005303; ví dụ, GPR40 của chuột nhắt RefSeq mRNA ID NM_194057) là GPCR nằm trên nhiễm sắc thể 19q13.12. GPR40 được hoạt hóa bởi các axit béo mạch trung bình đến dài và từ đó, kích hoạt đợt tạo tín hiệu gây ra tăng hàm lượng $[Ca^{2+}]_i$ trong các tế bào β và kích thích tiếp theo là sự tiết insulin (Itoh et al., *Nature*, 422:173-176 (2003)). Các chất chủ vận phân tử nhỏ chọn lọc của GPR40 đã được thể hiện là thúc đẩy GSIS và làm giảm glucoza máu ở chuột nhắt (Tan et al., *Diabetes*, 57:2211-2219 (2008)). Nói ngắn gọn, khi các chất hoạt hóa GPR40 được dùng cho chuột nhắt bình thường hoặc chuột nhắt dễ bị bệnh đái tháo đường do đột biến di truyền, trước thử nghiệm dung nạp glucoza, thì sự cải thiện khả năng dung nạp glucoza được quan sát thấy. Sự tăng trong thời gian ngắn hàm lượng insulin huyết tương cũng được quan sát thấy ở các con chuột nhắt được điều trị này. Cũng được thể hiện rằng các chất chủ vận GPR40 phục hồi GSIS trong các tế bào β tụy từ chuột công STZ sơ sinh gợi ý rằng các chất chủ vận GPR40 sẽ có hiệu quả trong các bệnh đái tháo đường có chức năng và khối lượng tế bào β bị ảnh hưởng. Các axit béo đã biết là kích thích sự tiết một số hormon báo no trong ruột, bao gồm cholecystokinin (CCK), GLP-1, và peptit YY (PYY), và GPR40 đã được thể hiện là

nằm cùng vị trí với các tế bào tiết các hormon này (Edfalk et al., *Diabetes*, 57:2280-2287 (2008); Luo et al., *PLoS ONE*, 7:1-12 (2012)). Các axit béo còn được biết là đóng vai trò trong sự phát triển và chức năng của noron, và GPR40 đã được báo cáo là chất điều biến tiềm năng tác dụng của axit béo trên các noron (Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008)).

Dựa vào sự tăng số lượng bệnh nhân trên toàn thế giới bị bệnh đái tháo đường typ 2, cần phải có các liệu pháp điều trị mới có hiệu quả với các biến cố bất lợi được làm giảm đến mức tối thiểu. Để làm giảm gánh nặng y học của bệnh đái tháo đường typ 2 thông qua việc tăng cường kiểm soát lượng glucoza máu, các hợp chất điều biến GPR40 theo sáng chế đã được khảo sát về tác dụng incretin của chúng để thúc đẩy GSIS cũng như sự kết hợp tiềm năng với một lượng lớn các dược chất chống đái tháo đường.

Thuật ngữ "chất điều biến" được dùng để chỉ hợp chất hóa học có khả năng làm tăng (ví dụ, hoạt tính "chủ vận") hoặc làm tăng một phần (ví dụ, hoạt tính "chủ vận từng phần") hoặc ức chế (ví dụ, hoạt tính "đối kháng" hoặc hoạt tính "chủ vận ngược") thuộc tính chức năng của hoạt tính hoặc quy trình sinh học (ví dụ, hoạt tính enzym hoặc gắn kết thụ thể); sự tăng hoặc ức chế này có thể phụ thuộc vào sự xuất hiện của biến cố cụ thể, như sự hoạt hóa quá trình tải nạp tín hiệu, sự nội hóa thụ thể, và/hoặc có thể chỉ biểu hiện trong các loại tế bào cụ thể.

Cũng mong muốn và ưu tiên tìm ra các hợp chất có các đặc điểm có lợi và cải thiện so với các chất chống đái tháo đường đã biết, ở một hoặc nhiều mục được đưa ra làm ví dụ sau, và không được dự định giới hạn các mục này: (a) các đặc tính dược động học, bao gồm độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng, thời gian bán thải, và độ thanh thải; (b) các đặc tính dược học; (c) các yêu cầu về liều lượng; (d) các yếu tố làm giảm đặc điểm đỉnh-đáy của nồng độ dược chất trong máu; (e) các yếu tố làm tăng nồng độ dược chất ở thụ thể; (f) các yếu tố làm giảm khả năng bị tương tác dược chất-dược chất trong lâm sàng; (g) các yếu tố làm giảm tiềm năng đối với các tác dụng phụ bất lợi, bao gồm tính chọn lọc so với các đích sinh học khác; và (h) chỉ số trị liệu được cải thiện với ít khuynh hướng giảm glucoza huyết.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh nhân" bao gồm tất cả các loài động vật có vú.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" chỉ sinh vật bất kỳ là người hoặc không phải người mà có thể có lợi từ việc điều trị bằng chất điều

biến GPR40. Các đối tượng làm ví dụ bao gồm người ở độ tuổi bất kỳ có yếu tố nguy cơ đối với bệnh chuyển hóa. Các yếu tố nguy cơ phổ biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tuổi, giới tính, cân nặng, tiền sử gia đình, hoặc các dấu hiệu kháng insulin như bệnh gai đen, bệnh tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, hoặc hội chứng buồng trứng đa nang (polycystic ovary syndrome - PCOS).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao hàm điều trị tình trạng bệnh ở động vật có vú, cụ thể là ở người, và bao gồm: (a) ức chế tình trạng bệnh, *tức là* kìm hãm sự phát triển của nó; (b) làm thuyên giảm tình trạng bệnh, *tức là* gây ra sự thoái triển tình trạng bệnh; và/hoặc (c) ngăn không cho tình trạng bệnh xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này bị phơi nhiễm trước tình trạng bệnh nhưng không được chẩn đoán là có bệnh.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "việc phòng" hoặc "phòng" bao hàm việc điều trị phòng ngừa (*tức là* dự phòng và/hoặc làm giảm nguy cơ) tình trạng bệnh cận lâm sàng ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, nhằm mục đích làm giảm xác suất xuất hiện tình trạng bệnh lâm sàng. Các bệnh nhân được chọn để điều trị phòng ngừa trên cơ sở các yếu tố đã biết là làm tăng nguy cơ bị tình trạng bệnh lâm sàng so với quần thể nói chung. Các liệu pháp điều trị "dự phòng" có thể được chia thành (a) phòng nguyên phát và (b) phòng thứ phát. Phòng nguyên phát được định nghĩa là việc điều trị ở đối tượng mà không có biểu hiện tình trạng bệnh lâm sàng, còn phòng thứ phát được định nghĩa là việc phòng sự xuất hiện lần thứ hai của tình trạng bệnh lâm sàng giống hoặc tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "sự làm giảm nguy cơ" bao hàm các liệu pháp điều trị làm giảm tỷ lệ mắc phải của sự phát triển tình trạng bệnh lâm sàng. Như vậy, các liệu pháp điều trị phòng nguyên phát và thứ phát là các ví dụ về việc làm giảm nguy cơ.

"Lượng có hiệu quả điều trị bệnh" được dự định bao gồm một lượng hợp chất theo sáng chế mà có hiệu quả khi được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp để điều biến GPR40 và/hoặc phòng hoặc điều trị các rối loạn được liệt kê trong bản mô tả này. Khi được dùng kết hợp, thuật ngữ này được dùng để chỉ các lượng kết hợp của các hoạt chất mà gây ra tác dụng phòng hoặc điều trị bệnh, dù được dùng kết hợp một cách liên tiếp hoặc đồng thời.

Các thử nghiệm GPR40 *in vitro*

Thử nghiệm canxi nội bào trên cơ sở FDSS

Các dòng tế bào biểu hiện GPR40 được tạo ra bằng cách sử dụng hệ biểu hiện gen pDEST-3xFLAG và được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy chứa các thành phần sau: F12 (Gibco #11765), 10% huyết thanh thai bò tách lipit, 250 µg/ml zeocin và 500 µg/ml G418. Để tiến hành thử nghiệm dòng canxi trên cơ sở máy đọc đĩa tạo ảnh huỳnh quang (fluorescent imaging plate reader - FLIPR) để đánh giá đáp ứng Ca^{2+} nội bào, các tế bào biểu hiện GPR40 được đặt lên trên đĩa 384 lỗ (BD Biocoat #356697) ở mật độ 20.000 tế bào/20 µl môi trường mỗi lỗ trong đồ phenol và DMEM không chứa huyết thanh (Gibco #21063-029) và ủ qua đêm. Bằng cách sử dụng bộ kit BD #s 80500-310 hoặc -301, các tế bào được ủ bằng 20 µl dung dịch muối đệm của Hank mỗi lỗ với probenecid 1,7 mM và Fluo-3 ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút. Các hợp chất được hòa tan trong DMSO và được pha loãng đến các nồng độ mong muốn bằng dung dịch đệm thử nghiệm và được bổ sung vào các tế bào dưới dạng dung dịch 3x (20 µL mỗi lỗ). Chạy máy đọc huỳnh quang/phát quang FDSS (Hamamatsu) để đọc đáp ứng Ca^{2+} nội bào.

Các ví dụ minh họa được nêu dưới đây được kiểm tra trong thử nghiệm *in vitro* GRP40 của người được mô tả trên đây và đã được phát hiện là có hoạt tính điều biến hGRP40.

Thử nghiệm GPR40 IP-One HTRF trong các dòng tế bào cảm ứng HEK293/GPR40

Thử nghiệm IP-One HTRF nội bào gián tiếp qua GPR40 của người, chuột nhắt và chuột cống được thiết lập bằng cách sử dụng các tế bào HEK293 thận phôi người đã được chuyển nhiễm ổn định với thụ thể GPR40 của người, chuột nhắt hoặc chuột cống dễ cảm ứng bởi tetracycline. Các tế bào được nuôi cấy thông thường trong môi trường phát triển chứa DMEM (Gibco Cat. #12430-047), 10% FBS đủ tiêu chuẩn (Sigma, Cat. #F2442), 200 µg/ml hygromycin (Invitrogen, Cat. #16087-010) và 1,5 µg/ml blasticidin (Invitrogen, Cat. #R210-01). Khoảng 12-15 triệu tế bào được đưa vào bình nuôi cấy mô T175 (BD Falcon 353112) cùng với môi trường phát triển và được ủ trong 16-18 giờ (qua đêm) ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2 . Ngày tiếp theo, môi trường thử nghiệm được trao đổi bằng môi trường phát triển chứa 1000 ng/ml tetracycline (Fluka Analytical, Cat. #87128) để gây ra sự biểu hiện GPR40 trong 18-24 giờ ở nhiệt độ ủ là 37°C với 5% CO_2 . Sau khi cảm ứng, các tế bào này được rửa

bằng PBS (Gibco, Cat. #14190-036) và được tách ra bằng tế bào Stripper (Cellgro, Cat. #25-056-CL). 10-20 ml môi trường phát triển được bổ sung vào bình và các tế bào được gom lại trong ống dung tích 50ml (Falcon, Cat. #352098) và được quay ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút. Môi trường nuôi cấy được hút ra và các tế bào được tạo huyền phù lại trong 10 ml dung dịch đệm kích thích 1X IP-One từ bộ kit Cisbio IP-One (Cisbio, Cat. #62IPAPEJ). Các tế bào này được pha loãng đến $1,4 \times 10^6$ tế bào/ml trong dung dịch đệm kích thích.

Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp gấp 3 lần, 11 điểm trong DMSO trong đĩa thử nghiệm REMP (Matrix Cat. #4307) bằng Biocel (Agilent). Các hợp chất này được chuyển sang đĩa Echo (Labcyte, Cat. #LP-0200) và 20 nL hợp chất đã pha loãng được chuyển sang đĩa thử nghiệm (proxi-plate của Perkin Elmer, Cat. #6008289) bằng máy rót Echo acoustic nano (Labcyte, kiểu máy ECHO550). Sau đó, 14 μ L tế bào đã pha loãng được bổ sung vào đĩa thử nghiệm bằng Thermo (SN 836 330) CombiDrop và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó, 3 μ L IP1 được ghép cặp với thuốc nhuộm D2 từ bộ kit Cisbio IP-One được bổ sung vào đĩa thử nghiệm tiếp theo bổ sung 3 μ L Lumi4-Tb cryptate K từ bộ kit này. Đĩa này được ủ thêm ở phòng trong 1 giờ trước khi đọc trên Envision (Perkin Elmer Model2101) theo quy trình HTRF. Dữ liệu hoạt hóa đối với hợp chất thử nghiệm qua một khoảng nồng độ được vẽ đồ thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm hoạt hóa của hợp chất thử nghiệm (100% = đáp ứng lớn nhất). Sau khi hiệu chỉnh đường nền [(trung bình cộng của chỉ số mẫu của đối chứng thấp) / (trung bình cộng của đối chứng cao - trung bình cộng của đối chứng thấp)] (đối chứng thấp là DMSO mà không chứa hợp chất bất kỳ), các trị số EC_{50} được xác định. EC_{50} được xác định dưới dạng nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà tạo ra 50% đáp ứng lớn nhất và được định lượng bằng cách sử dụng phương trình logistic 4 thông số để khớp dữ liệu. Trị số Y lớn nhất quan sát được (% Y_{max}) được tính so với hợp chất tham chiếu chuẩn BMS ở nồng độ cuối cùng là 0,625 μ M.

Một số trong các ví dụ minh họa được bộc lộ dưới đây được kiểm tra trong thử nghiệm *in vitro* GRP40 của người được mô tả trên đây và đã được phát hiện là có hoạt tính điều biến hGRP40 được báo cáo dưới dạng hGPR40 IP1 EC_{50} .

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính như chất điều biến của GPR40, và, do đó, có thể được sử dụng trong việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính GPR40. Thông qua sự điều biến của GPR40, các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là có thể

được dùng để điều biến sự sản xuất/sự tiết insulin và/hoặc các hormon ruột, như GLP-1, GIP, CCK và amylin.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú, tốt hơn là người, để điều trị nhiều tình trạng bệnh và rối loạn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị, phòng, hoặc làm chậm tiến triển của bệnh đái tháo đường và các tình trạng bệnh liên quan, các biến chứng mạch máu nhỏ liên quan đến bệnh đái tháo đường, các biến chứng mạch máu lớn liên quan đến bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, hội chứng chuyển hóa và các tình trạng bệnh thành phần của nó, bệnh viêm và các bệnh khác. Do đó, tin tưởng rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc phòng, ức chế, hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, chứng tăng glucoza huyết, rối loạn dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường thai kỳ, chứng kháng insulin, chứng tăng insulin huyết, bệnh vồng mạc, bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh thận do đái tháo đường, tổn thương thận cấp, hội chứng tim thận, hội chứng mạch vành cấp, chứng chậm liền vết thương, bệnh xơ vữa động mạch và các di chứng của nó (hội chứng mạch vành cấp, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh đau thắt ngực, bệnh mạch ngoại biên, chứng khớp khiễng giãn cách, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh đột quy, bệnh suy tim), hội chứng chuyển hóa, bệnh tăng huyết áp, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ, rối loạn lipid máu, chứng tăng lipid máu, chứng tăng triglyxerit máu, chứng tăng cholesterol máu, HDL thấp, LDL cao, chứng tái phát hẹp mạch máu, bệnh động mạch ngoại biên, rối loạn lipid, các bệnh gan như NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis - bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu), NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu) và bệnh xơ gan, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng suy giảm nhận thức, chứng sa sút trí tuệ, và điều trị các tác dụng phụ liên quan đến bệnh đái tháo đường, bệnh loạn dưỡng lipid và bệnh loãng xương từ việc điều trị bằng corticosteroid.

Hội chứng chuyển hóa hoặc "Hội chứng X" được mô tả trong Ford et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) and Arbeeny et al., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

GPR40 được biểu hiện trong các tế bào noron thần kinh, và có liên quan đến sự phát triển và duy trì sức khỏe của noron trong não, như được mô tả trong Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008).

V. DƯỢC PHẨM, SẢN PHẨM VÀ SỰ KẾT HỢP

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho mục đích bất kỳ trong số các mục đích sử dụng được mô tả trong bản mô tả này theo cách thích hợp bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng, như viên nén, viên nang (mỗi loại bao gồm sản phẩm giải phóng kéo dài hoặc giải phóng theo thời gian), viên tròn, bột, thuốc cốm, cốm ngọt, cốm thuốc, huyền phù (bao gồm huyền phù cỡ nano, huyền phù cỡ micro, dạng phân tán được làm khô bằng cách phun), xirô, và nhũ tương; dưới lưỡi; qua má; ngoài đường tiêu hóa, như bằng cách tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc trong xương ức, hoặc các kỹ thuật tiêm truyền (ví dụ, dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù dạng nước hoặc không phải nước vô trùng để tiêm); qua mũi, bao gồm việc dùng vào niêm mạc mũi, như bằng cách phun xịt; tại chỗ, như ở dạng kem hoặc thuốc mỡ; hoặc qua trực tràng như ở dạng thuốc đặt. Chúng có thể được dùng riêng rẽ, nhưng nói chung sẽ được dùng với chất mang được dụng được chọn dựa trên đường dùng đã chọn và thực hành được chuẩn.

Thuật ngữ "dược phẩm" có nghĩa là chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một chất mang được dụng bổ sung. "Chất mang được dụng" được dùng để chỉ môi trường nói chung được chấp nhận trong lĩnh vực này để phân phối các chất có hoạt tính sinh học vào động vật, đặc biệt kể cả động vật có vú, tức là chất hỗ trợ, tá dược hoặc chất dẫn, như chất pha loãng, chất bảo quản, chất độn, các chất điều chỉnh dòng chảy, chất gây rã, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, các chất tạo mùi, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất làm trơn chảy và chất phân tán, tùy thuộc vào bản chất của phương thức dùng và dạng liều.

Chất mang được dụng được bào chế theo một số yếu tố đã biết trong phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các yếu tố này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loại và bản chất của hoạt chất được bào chế; đối tượng mà dược phẩm chứa hoạt chất này được đưa vào; đường dùng dự định của dược phẩm này; và chỉ định điều trị bệnh được hướng tới. Chất mang được dụng bao gồm cả môi trường lỏng dạng nước và không phải nước, cũng như nhiều dạng liều rắn và bán rắn. Các chất mang này có thể bao gồm nhiều thành phần và các chất phụ gia khác nhau ngoài hoạt chất, các thành phần bổ sung này có mặt trong chế phẩm này vì nhiều lý do, ví dụ, độ ổn định của hoạt chất, tá dược dính, v.v..., là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Mô tả về các chất mang được dụng thích hợp, và các yếu tố liên quan đến việc lựa chọn chúng, được tìm thấy trong nhiều

nguồn sẵn có như Allen, L.V., Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Chế độ liều đối với các hợp chất theo sáng chế sẽ, tất nhiên, biến đổi phụ thuộc vào các yếu tố đã biết, như các đặc điểm dược lực học của chất cụ thể và trạng thái và đường dùng của nó; loài, tuổi, giới tính, sức khỏe, tình trạng bệnh, và cân nặng của đối tượng nhận; bản chất và phạm vi của các triệu chứng; loại biện pháp điều trị bệnh dùng đồng thời; tần suất điều trị; đường dùng, chức năng gan và thận của bệnh nhân, và tác dụng mong muốn.

Bằng hướng dẫn chung, liều hằng ngày dùng qua đường miệng của mỗi hoạt chất, khi được sử dụng cho các tác dụng đã định, sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5000 mg mỗi ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 mg mỗi ngày, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 250 mg mỗi ngày. Đối với dùng trong tĩnh mạch, liều được ưu tiên nhất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg/phút trong quá trình tiêm truyền với tốc độ không đổi. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng liều hằng ngày đơn, hoặc liều hằng ngày tổng cộng có thể được dùng theo các liều chia thành hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày.

Các hợp chất thường được dùng ở dạng trộn lẫn với chất pha loãng, tá dược, hoặc chất mang dược dụng thích hợp (trong bản mô tả này được gọi chung là chất mang dược dụng) được chọn thích hợp theo các dạng dùng đã định, ví dụ, viên nén, viên nang, cồn ngọt, và xirô dùng qua miệng, và phù hợp với thực hành dược thông thường.

Dạng liều (dược phẩm) thích hợp để dùng có thể chứa trong khoảng từ 1 miligam đến 2000 miligam hoạt chất mỗi đơn vị liều. Trong các dược phẩm này, hoạt chất thường có mặt với lượng khoảng 0,1-95% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Viên nang điển hình để dùng qua đường miệng chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế (250 mg), lactoza (75 mg), và magie stearat (15 mg). Hỗn hợp này được cho đi qua rây 60 mesh và được nạp vào nang gelatin số 1.

Chế phẩm để tiêm điển hình được bào chế bằng cách đưa một cách vô trùng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế (250 mg) vào trong lọ, sấy thăng hoa vô trùng và bịt kín. Để sử dụng, các thành phần trong lọ được trộn với 2 ml nước muối sinh lý, để tạo ra chế phẩm để tiêm.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó được phẩm chứa hoạt chất là ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả điều trị bệnh, riêng rẽ hoặc kết hợp với chất mang được dụng. Tùy ý, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác, *ví dụ*, chất chống đái tháo đường hoặc chất có hoạt tính được học khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các chất điều biến GPR40 khác hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu thích hợp khác hữu ích trong việc điều trị các rối loạn nêu trên bao gồm: chất chống đái tháo đường, chất chống tăng glucoza huyết, chất chống tăng insulin huyết, chất trị bệnh vông mạc, chất chống bệnh thần kinh, chất chống bệnh thận, chất chống xơ vữa động mạch, chất chống thiếu máu cục bộ, chất chống tăng huyết áp, chất chống béo phì, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tăng lipid máu, chất chống tăng triglycerit máu, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống tái phát hẹp, chất trị bệnh tụy, chất hạ lipid, chất gây chán ăn, và chất làm giảm cảm giác thèm ăn.

Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại chất chống đái tháo đường khác và/hoặc một hoặc nhiều loại các chất trị liệu khác mà có thể được dùng qua đường miệng ở cùng dạng liều, trong dạng liều dùng qua đường miệng riêng rẽ hoặc bằng cách tiêm. Loại chất chống đái tháo đường khác mà có thể tùy ý được dùng kết hợp với chất điều biến thụ thể GPR40 theo sáng chế có thể là một, hai, ba hoặc nhiều chất chống đái tháo đường hoặc chất chống tăng glucoza huyết mà có thể được dùng qua đường miệng ở cùng dạng liều, trong dạng liều dùng qua đường miệng riêng rẽ, hoặc bằng cách tiêm để tạo ra lợi ích được lý bổ sung.

Chất chống đái tháo đường được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kích thích tiết insulin hoặc chất nhạy cảm với insulin, chất điều biến thụ thể GPR40 khác, hoặc chất chống đái tháo đường khác. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DPP4i; *ví dụ*, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, vildagliptin), biguanide (*ví dụ*, metformin, phenformin), sulfonyl ure (*ví dụ*, gliburide, glimepiride, glipizide), chất ức chế glucosidaza (*ví dụ*, acarbose, miglitol), chất chủ vận PPAR γ như thiazolidindion (*ví dụ*, rosiglitazone, pioglitazone), chất chủ vận kép PPAR α/γ (*ví dụ*, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), chất hoạt hóa glucokinaza (như được mô tả

trong Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009) và được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), các chất điều biến thụ thể GPR40 khác (ví dụ, TAK-875), chất điều biến thụ thể GPR119 (ví dụ, MBX-2952, PSN821, APD597), chất điều biến thụ thể GPR120 (ví dụ, như được mô tả trong Shimpukade, B. et al., *J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)), chất ức chế chất vận chuyển natri-glucoza-2 (sodium-glucose transporter-2 - SGLT2) (ví dụ, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, remagliflozin), chất ức chế 11 β -HSD-1 (ví dụ, MK-0736, BI35585, BMS-823778, và LY2523199), chất ức chế MGAT (ví dụ, như được mô tả trong Barlind, J. G. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.084), chất tương tự amylin như pramlintide, và/hoặc insulin. Việc xem xét các liệu pháp điều trị bệnh hiện có và đang nghiên cứu để điều trị bệnh đái tháo đường có thể được tìm thấy trong: Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009), and Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

Chất điều biến thụ thể GPR40 có công thức I cũng có thể tùy ý được dùng kết hợp với các chất để điều trị biến chứng của bệnh đái tháo đường. Các chất này bao gồm chất ức chế PKC và/hoặc chất ức chế AGE.

Chất điều biến thụ thể GPR40 có công thức I cũng có thể tùy ý được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất làm giảm hấp thu thức ăn như diethylpropion, phendimetrazine, phentermine, orlistat, sibutramine, lorcaserin, pramlintide, topiramate, chất đối kháng thụ thể MCHR1, oxyntomodulin, naltrexone, Amylin peptit, chất điều biến thụ thể NPY Y5, chất điều biến thụ thể NPY Y2, chất điều biến thụ thể NPY Y4, cetilistat, chất điều biến thụ thể 5HT_{2c}, và các chất tương tự. Hợp chất có công thức cấu trúc I cũng có thể được dùng kết hợp với chất chủ vận của thụ thể peptit-1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1 receptor - GLP-1 R), như exenatide, liraglutide, GPR-1(1-36) amit, GLP-1(7-36) amit, GLP-1(7-37) (như được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,614,492 của Habener, nội dung của patent đó được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), có thể được dùng bằng cách tiêm, trong mũi, hoặc bằng dụng cụ dùng qua da hoặc má. Việc xem xét các liệu pháp điều trị bệnh hiện có và đang nghiên cứu để điều trị bệnh béo phì có thể được tìm thấy trong: Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); và Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

Các chất trị liệu khác nêu trên, khi được dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng, ví dụ, với các lượng nêu trong *Physicians' Desk Reference*, như trong các patent nêu trên, hoặc nếu không như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Đặc biệt là khi được cung cấp dưới dạng một đơn vị liều, có khả năng tồn tại tương tác hóa học giữa các hoạt chất được kết hợp. Vì lý do này, khi hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu thứ hai được kết hợp trong một đơn vị liều, chúng được bào chế sao cho mặc dù các hoạt chất được kết hợp trong một đơn vị liều, nhưng sự tiếp xúc vật lý giữa các hoạt chất được làm giảm đến mức tối thiểu (tức là, được giảm). Ví dụ, một hoạt chất có thể được bao tan trong ruột. Bằng cách bao tan trong ruột, một trong số các hoạt chất, không chỉ có thể làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc giữa các hoạt chất được kết hợp, mà còn có thể kiểm soát sự giải phóng của một trong số các thành phần này trong đường tiêu hóa sao cho một trong số các thành phần này không được giải phóng trong dạ dày mà được giải phóng trong ruột. Một trong số các hoạt chất cũng có thể được bao bằng nguyên liệu mà ảnh hưởng đến sự giải phóng kéo dài trong toàn bộ đường tiêu hóa và cũng có tác dụng làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc vật lý giữa các hoạt chất được kết hợp. Hơn thế nữa, thành phần giải phóng kéo dài có thể còn được bao tan trong ruột sao cho sự giải phóng thành phần này chỉ xảy ra trong ruột. Vẫn còn phương pháp khác để bào chế sản phẩm kết hợp trong đó một thành phần được bao bằng polyme giải phóng kéo dài và/hoặc tan trong ruột, và thành phần khác cũng được bao bằng polyme như hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) có độ nhớt thấp hoặc các chất thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này, để tách hơn nữa các hoạt chất. Việc bao bằng polyme có tác dụng tạo ra hàng rào bổ sung đối với sự tương tác với thành phần khác.

Các này cũng như các cách khác làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc giữa các thành phần của sản phẩm kết hợp theo sáng chế, dù được dùng trong một dạng liều hoặc được dùng ở các dạng riêng rẽ nhưng đồng thời theo cùng một cách, sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, nhằm mục đích của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Cụm từ "được dùng kết hợp với" hoặc "liệu pháp điều trị kết hợp" có nghĩa là hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được dùng đồng thời cho động vật có vú cần được điều trị. Khi được dùng kết

hợp, mỗi thành phần có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt theo thứ tự bất kỳ ở các thời điểm khác nhau. Do đó, mỗi thành phần có thể được dùng một cách riêng rẽ nhưng đủ gần về thời gian sao cho tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn.

Các hợp chất theo sáng chế còn hữu ích làm hợp chất chuẩn hoặc tham chiếu, ví dụ, làm chất chuẩn về chất lượng hoặc chất đối chứng, trong các thí nghiệm hoặc thử nghiệm liên quan đến thụ thể GPR40. Các hợp chất này có thể được cung cấp trong bộ kit có bán trên thị trường, ví dụ, để sử dụng trong nghiên cứu dược học liên quan đến GPR40 hoặc tác dụng chống đau tháo đường. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất đối chiếu trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết của nó với hợp chất có hoạt tính chưa biết. Điều này sẽ bảo đảm cho người làm thí nghiệm rằng thử nghiệm được thực hiện một cách chính xác và tạo cơ sở cho việc so sánh, đặc biệt nếu hợp chất thử nghiệm là dẫn xuất của hợp chất tham chiếu. Khi nghiên cứu các thử nghiệm hoặc quy trình mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để thử nghiệm hiệu quả của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến GPR40.

Sáng chế còn bao gồm sản phẩm sản xuất. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, sản phẩm sản xuất được dự định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bộ kit và bao gói. Sản phẩm sản xuất theo sáng chế, bao gồm: (a) vật chứa thứ nhất; (b) dược phẩm được đưa vào trong vật chứa thứ nhất này, trong đó dược phẩm này chứa: chất trị liệu thứ nhất, bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc dạng muối dược dụng của nó; và, (c) tờ hướng dẫn sử dụng chỉ ra rằng dược phẩm này có thể được sử dụng để điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40 (như được xác định trên đây). Theo một phương án khác, tờ hướng dẫn sử dụng chỉ ra rằng dược phẩm này có thể được sử dụng kết hợp (như được xác định trên đây) với chất trị liệu thứ hai để điều trị nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR40. Sản phẩm sản xuất này có thể còn bao gồm: (d) vật chứa thứ hai, trong đó các thành phần (a) và (b) được đưa vào trong vật chứa thứ hai này và thành phần c) được để bên trong hoặc bên ngoài vật chứa thứ hai này. Dược đưa vào trong các vật chứa thứ nhất và thứ hai có nghĩa là vật chứa tương ứng giữ thành phần này trong ranh giới của nó.

Vật chứa thứ nhất là chỗ chứa được dùng để giữ dược phẩm. Vật chứa này có thể được dùng để sản xuất, lưu trữ, vận chuyển, và/hoặc bán riêng/hàng loạt. Vật chứa thứ nhất được dự định bao hàm chai, bình, lọ, bình cổ nhỏ, bơm tiêm, ống (ví

du, đối với chế phẩm dạng kem), hoặc vật chứa bất kỳ khác được dùng để sản xuất, giữ, lưu trữ, hoặc phân phát sản phẩm được.

Vật chứa thứ hai là vật chứa được dùng để giữ vật chứa thứ nhất và, tùy ý, từ hướng dẫn sử dụng. Ví dụ về vật chứa thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hộp (*ví dụ*, bìa cứng hoặc chất dẻo), thùng thưa, hộp bìa cứng, túi (*ví dụ*, túi giấy hoặc túi bằng chất dẻo), túi nhỏ, và gói. Từ hướng dẫn sử dụng có thể được gắn bằng vật lý với mặt ngoài của vật chứa thứ nhất thông qua băng dính, keo, kẹp, hoặc một phương pháp gắn khác, hoặc nó có thể nằm bên trong vật chứa thứ hai mà không cần biện pháp gắn bằng vật lý bất kỳ với vật chứa thứ nhất. Theo cách khác, từ hướng dẫn sử dụng nằm trên mặt ngoài của vật chứa thứ hai. Khi nằm trên mặt ngoài của vật chứa thứ hai, ưu tiên rằng từ hướng dẫn sử dụng được gắn bằng vật lý thông qua băng dính, keo, kẹp, hoặc một phương pháp gắn khác. Theo cách khác, nó có thể sát ngay hoặc chạm vào mặt ngoài của vật chứa thứ hai mà không được gắn bằng vật lý.

Từ hướng dẫn sử dụng là tem, nhãn, vật ghi, v.v. mà trích dẫn thông tin liên quan đến dược phẩm nằm trong vật chứa thứ nhất. Thông tin được trích dẫn thường sẽ được quyết định bởi cơ quan quản lý của vùng mà sản phẩm sản xuất này được bán (*ví dụ*, Cục quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ). Tốt hơn là, từ hướng dẫn sử dụng trích dẫn cụ thể các chỉ định mà dược phẩm này đã được phê chuẩn. Từ hướng dẫn sử dụng có thể được làm từ nguyên liệu bất kỳ mà trên đó mọi người có thể đọc thông tin được chứa trong đó hoặc trên đó. Tốt hơn là, từ hướng dẫn sử dụng là nguyên liệu có thể in được (*ví dụ*, giấy, chất dẻo, bìa cứng, giấy kim loại, giấy hoặc chất dẻo dính mặt sau, v.v.) mà trên đó thông tin mong muốn đã được tạo ra (*ví dụ*, được in hoặc được đưa vào).

Các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ trở nên hiển nhiên trong quá trình mô tả các phương án minh họa sau mà được đưa ra nhằm mục đích minh họa sáng chế và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra để minh họa, là một phần phạm vi và các phương án cụ thể của sáng chế và không dự định giới hạn phạm vi của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm không đối xứng. Xuyên suốt các ví dụ và yêu cầu bảo hộ kèm theo, công thức hoặc tên hóa học nhất định sẽ bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể và chất đồng phân quang học và các raxemat của chúng trong

trường hợp các chất đồng phân này tồn tại. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các dạng không đối xứng (đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang) và các dạng racemic đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các từ viết tắt và các ký hiệu hóa học có nghĩa thông thường và hay được dùng của chúng trừ khi có chỉ dẫn khác. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đã được điều chế, tách và mô tả đặc điểm bằng cách sử dụng các sơ đồ và các phương pháp khác được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng cùng sơ đồ và phương pháp.

Các phương pháp HPLC/MS và HPLC điều chế/phân tích được dùng trong việc mô tả đặc điểm hoặc tinh chế của các hợp chất ví dụ

HPLC/MS phân tích (trừ khi có lưu ý khác) được thực hiện trên máy sắc ký lỏng Shimadzu SCL-10A và khối phổ kế Waters MICROMASS® ZQ (khí khử solvat: nitơ; Nhiệt độ khử solvat 250°C; Nhiệt độ nguồn ion: 120°C; điều kiện phun điện tử dương) bằng cách sử dụng phương pháp sau:

Gradient tuyến tính từ 0% đến 100% dung môi B trong 2 phút, với 1 phút giữ ở 100% B;

Hiện ảnh bằng UV ở 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,60 mm; 5m hạt (được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C);

Tốc độ dòng: 5 ml/phút;

Dung môi A: 10% MeCN-90% H₂O-0,1% TFA; hoặc, 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA; và

Dung môi B: 90% MeCN-10% H₂O-0,1% TFA; hoặc, 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA.

HPLC điều chế (trừ khi có lưu ý khác) được thực hiện trên máy sắc ký lỏng Shimadzu SCL-10A với gradient tuyến tính là 20-100% dung môi B trong 10 hoặc 30 phút, với mỗi 2 hoặc 5 phút (lần lượt) giữ ở 100% dung môi B;

Hiện ảnh bằng UV ở 220 nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna Axia 5μ C18 30x100 mm;

Tốc độ dòng: 20 ml/phút;

Dung môi A: 10% MeCN-90% H₂O-0,1% TFA; và

Dung môi B: 90% MeCN-10% H₂O-0,1% TFA.

HPLC phân tích (trừ khi có lưu ý khác) được thực hiện để xác định độ tinh khiết của hợp chất trên Shimadzu SIL-10A bằng cách sử dụng phương pháp sau (trừ khi có chỉ dẫn khác, thời gian lưu được liệt kê trong các ví dụ chỉ thời gian lưu của cột 1):

Gradient tuyến tính từ 10% đến 100% dung môi B trong 15 phút;

Hiện ảnh bằng UV ở 220 nm và 254 nm;

Cột 1: SunFire C18 3,5 μ m, 4,6x150mm;

Cột 2: XBridge Phenyl 3,5 μ m, 4,6x150 mm;

Tốc độ dòng: 1 ml/phút (đối với cả hai cột);

Dung môi A: 5% MeCN- 95% H₂O-0,05% TFA; và

Dung môi B: 95% MeCN -5% H₂O-0,05% TFA.

hoặc

Gradient tuyến tính từ tỷ lệ phần trăm ban đầu đã định đến 100% dung môi B trong 8 phút;

Hiện ảnh bằng UV ở 220 nm;

Cột: ZORBAX® SB C18 3,5 μ m, 4,6x75mm;

Tốc độ dòng: 2,5 ml/phút;

Dung môi A: 10% MeOH-90% H₂O-0,2% H₃PO₄; và

Dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,2% H₃PO₄.

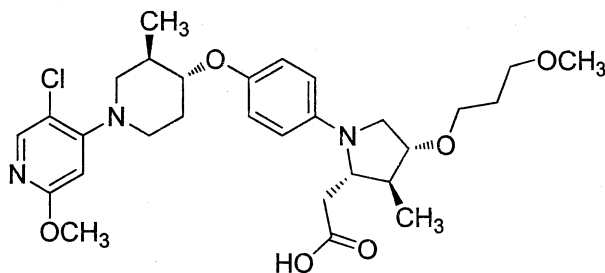
NMR được dùng trong việc mô tả đặc điểm của các hợp chất ví dụ

Phổ ¹H NMR (trừ khi có lưu ý khác) thu được bằng các phổ kế biến đổi JEOL® hoặc Bruker FOURIER® hoạt động ở 400 MHz hoặc 500 MHz. Thử nghiệm ¹H-nOe được thực hiện trong một số trường hợp để giải thích về hóa học chọn lọc hướng phản ứng bằng phổ kế biến đổi 400 MHz Bruker FOURIER®.

Dữ liệu phổ được báo cáo dưới dạng độ dịch chuyển hóa học (độ bội, số lượng hydro, hằng số ghép cặp tính theo Hz) và được báo cáo theo ppm (đơn vị δ) so với chuẩn nội (tetrametylsilan = 0 ppm) đối với phổ ¹H NMR, hoặc được đối chiếu với pic dung môi dư (2,49 ppm đối với CD₃SOCD₂H, 3,30 ppm đối với CD₂HOD, 1,94 đối với CHD₂CN, 7,26 ppm đối với CHCl₃, 5,32 ppm đối với CDHCl₂).

Ví dụ 1

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic



1A. (*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-4,5-dihydro-1*H*-pyrol-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa (2*S*,4*R*)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat, HCl (10,0 g, 55,3 mmol) trong CH₂Cl₂ (76 ml) ở rt được bổ sung imidazol (8,66 g, 127 mmol) và TBS-Cl (9,17 g, 60,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ 10% (75 ml). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (75 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được cô đến một thể tích nhỏ và sau đó, toluen được bổ sung vào và các phần được cô đến ~75 ml. Pha toluen được rửa bằng nước và sau đó, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Dung dịch chứa (2*S*,4*R*)-metyl 4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)pyrolidin-2-carboxylat trong toluen đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C được bổ sung nước (25 ml) tiếp theo NaDCC (6,69 g, 30,4 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua CELITE®, được rửa bằng toluen (30 ml), và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, và NEt₃ (9,3 ml, 66 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ 0°C và sau đó qua đêm ở rt. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước (2x), làm khô (MgSO₄), và cô. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch chứa (*R*)-metyl 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyrol-5-carboxylat trong CH₂Cl₂ (101 ml) ở nhiệt độ -10°C được bổ sung 2,6-lutidin (11,8 ml, 101 mmol) tiếp theo bổ sung từng giọt benzyl clorofomat (7,9 ml, 56 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy qua đêm. Etylendiamin (0,50 ml, 7,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp này được khuấy trong 15 min ở rt và sau đó, được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 1 N (60 ml) và dung dịch nước HCl 1 N (50 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước KH₂PO₄ 1,5 N, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic

dioxidit để thu được hợp chất 1A (16,3 g, 41,6 mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{20}H_{29}NO_5Si$: 391,55, tìm ra $[M+H]$ 392,0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 2H), 4,94 (dt, $J=7,7$, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J=12,4$, 8,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, $J=12,2$, 3,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (d, $J=3,3$ Hz, 6H).

1B. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat: $CuBr \cdot SMe_2$ (4,78 g, 23,2 mmol) được tạo huyền phù trong Et_2O khan (51 ml) và được làm lạnh xuống nhiệt độ $-40^\circ C$. Dung dịch $MeLi$ 1,6 M trong Et_2O (29,1 ml, 46,5 mmol) được bổ sung vào từng giọt *qua* phễu bổ sung. Dung dịch này được khuấy trong 1 h và sau đó, dung dịch chứa hợp chất 1A (7,00 g, 17,9 mmol) trong Et_2O (20,4 ml) được bổ sung vào từng giọt *qua* phễu bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 45 min ở nhiệt độ $-45^\circ C$ và sau đó, được chuyển *qua* ống thông vào dung dịch đang được khuấy mạnh chứa nước NH_4Cl bão hòa và được khuấy trong 30 min. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Lớp nước gộp lại được chiết bằng hexan. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxidit để thu được hợp chất 1B (5,11 g, 12,5 mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{21}H_{33}NO_5Si$: 407,58, tìm ra $[M+H]$ 408,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (hai chất đồng phân hình học) 7,40 - 7,27 (m, 5H), 5,21 - 5,00 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1,6H), 3,77 - 3,71 (s và m, 1,8H), 3,57 (s, 1,6H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,11 (dd, $J=7,2$, 2,2 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,08 - 0,01 (m, 6H).

1C. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-hydroxy-3-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 1B (5,10 g, 12,5 mmol) trong THF (42 ml) được bổ sung dung dịch TBAF 1 M trong THF (19 ml, 19 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng $EtOAc$ và được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxidit để thu được hợp chất 1C (3,61 g, 12,3 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng dầu không màu, dầu này kết tinh thành chất rắn màu trắng khi để yên. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{15}H_{19}NO_5$: 293,32, tìm ra $[M+H]$ 294,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,25 - 4,97 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 1H), 2,37 (td, $J=6,9$, 2,9 Hz, 1H), 1,12 (d, $J=7,3$ Hz, 3H).

1D. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-(allyloxy)-3-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 1C (0,405 g, 1,38 mmol) trong DMF (6,9 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung NaH 60% (0,083 g, 2,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 min và sau đó, allyl bromua (0,18 ml, 2,1 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1D (0,446 g, 1,34 mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₈H₂₃NO₅: 333,38, tìm ra [M+H] 334,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (hai chất đồng phân hình học) 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,90 - 5,77 (m, 1H), 5,29 - 4,99 (m, 4H), 4,09 - 3,90 (m, 3H), 3,86 và 3,80 (2 dd, *J*=11,3, 5,6 Hz, 1H), 3,73 và 3,57 (2 s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,46 (ddd, *J*=11,0, 6,1, 4,7 Hz, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 1,14 (dd, *J*=7,2, 1,1 Hz, 3H).

1E. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-(3-hydroxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 1D (2,74 g, 8,20 mmol) trong THF (4,1 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch BH₃·THF 1 M (2,8 ml, 2,8 mmol) trong THF. Sau 15 min, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 2,2 h. BH₃·THF bổ sung (1 M trong THF) (0,2 ml, 0,2 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 min nữa. Nước (4,1 ml) và natri perborat·4H₂O (1,29 g, 8,37 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 2 h, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1E (2,17 g, 6,18 mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₈H₂₅NO₆: 351,39, tìm ra [M+H] 352,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (hai chất đồng phân hình học) 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,26 - 5,00 (m, 2H), 4,18 - 3,98 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,75 và 3,61 (hai s, 3H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,77 (quind, *J*=5,7, 2,9 Hz, 2H), 1,12 (d, *J*=7,2 Hz, 3H).

1F. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 1E (2,17 g, 6,18 mmol) trong MeCN (7,7 ml) được bổ sung Ag₂O (3,58 g, 15,4 mmol) và MeI (3,9 ml, 62 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 18 h. Hỗn hợp này được lọc và cô. Sản

phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1F (2,71 g, 7,42 mmol, hiệu suất 81%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{19}H_{27}NO_6$: 365,42, tìm ra $[M+H]$ 367,0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,24 - 4,99 (m, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 3,73, 3,58 (2 s, 3H), 3,57 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 3H), 3,40 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,32, 3,3 (2 s, 3H), 2,49 (dtd, $J=6,9$, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 1,76 (quind, $J=6,3$, 2,1 Hz, 2H), 1,13 (dd, $J=7,2$, 3,0 Hz, 3H).

1G. (2*R*,3*S*,4*R*)-benzyl 2-(hydroxymetyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-1-carboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 1F (4,13 g, 11,3 mmol) trong THF (57 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch $LiBH_4$ 2 M (11,3 ml, 22,6 mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 17 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, làm ngừng cẩn thận bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc/nước. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1G (3,25 g, 9,15 mmol, 81%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{18}H_{27}NO_5$: 337,41, tìm ra $[M+H]$ 338,0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 3H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,81 (quin, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,09 (dd, $J=9,9$, 7,2 Hz, 3H).

1H. ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)metanol: Hỗn hợp gồm hợp chất 1G (3,25 g, 9,63 mmol) và Pd/C (0,820 g, 0,771 mmol) trong MeOH (193 ml) được thổi khí agon (3x) và sau đó, H_2 (3x). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới khí H_2 (1 atm (101,325 kPa)) ở rt trong 3,5 h. Hỗn hợp này được lọc qua CELITE® và cô để thu được hợp chất 1H (2,03 g, 9,99 mmol, hiệu suất 100%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{10}H_{21}NO_3$: 203,28, tìm ra $[M+H]$ 204,1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (dd, $J=11,1$, 3,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,47 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,43 (td, $J=6,3$, 2,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 1,85 (dt, $J=6,9$, 3,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,05 (d, $J=7,2$ Hz, 3H).

1I. 4-bromo-2-metoxypyridin: Hỗn hợp phản ứng không đồng nhất gồm 4-bromo-2-flopyridin (2,64 ml, 25,6 mmol) và NaOMe (8,29 g, 153 mmol) trong MeOH (36,5 ml) được cho phản ứng trong ống chịu áp ở nhiệt độ 155°C trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và chất rắn được lọc và rửa

bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô thành dầu màu vàng xám với một ít chất rắn màu trắng. Dầu màu vàng được gạn và được pha loãng bằng nước và dung dịch này được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được hợp chất 1I (4,43 g, 21,20 mmol, hiệu suất 83%) dưới dạng dầu màu vàng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$: 188,02, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 187,9, 189,9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=5,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

1J. 4-bromo-5-clo-2-metoxypyridin: Dung dịch chứa hợp chất 1I (2,00 g, 10,6 mmol) trong DMF (21 ml) được bổ sung NCS (2,98 g, 22,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước, được pha loãng bằng EtOAc, và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1J (2,15 g, 9,18 mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClNO}$: 220,92, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 223,8. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

1K. (3,4-*cis*)-1-benzyl-3-metylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa 1-benzyl-3-metylpiperidin-4-on (24,8 g, 122 mmol) trong THF (102 ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung từng giọt dung dịch L-Selectride 1 M (183 ml, 183 mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 90 min. EtOH (22 ml), nước (55 ml), và dung dịch nước NaOH 1 M (55 ml) lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 0°C và dung dịch nước H_2O_2 30% (55 ml) được bổ sung vào từng giọt. Bể làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và chất rắn màu trắng không tan được loại bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 1 K dưới dạng chất rắn màu trắng (22,2 g, hiệu suất 88%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$: 205,30, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 206,2. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,20 (m, 5H), 3,84 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,60 - 1,73 (m, 7H), 0,97 (d, 3H).

1L. (3,4-*cis*)-1-benzyl-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylpiperidin: Dung dịch chứa hợp chất 1 K (21,86 g, 106,5 mmol) và NEt_3 (44,5 ml, 320 mmol) trong CH_2Cl_2 (107 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung TBSOTf (29,4 ml, 128 mmol). Hỗn

hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 h. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (180 ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxide thu được hợp chất 1L dưới dạng dầu (31,48 g, hiệu suất 92%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₉H₃₃NOSi: 319,56, tìm ra [M+H] 320,3.

1M. (3,4-*cis*)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-methylpiperidin: Hỗn hợp gồm hợp chất 1L (15,7 g, 49,3 mmol) và Pd/C 10% (3,15 g) trong MeOH (493 ml) được thổi khí argon (3x) và H₂ (3x). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới khí H₂ (1 atm (101,325 kPa)) ở rt trong 24 h. Hỗn hợp này được lọc qua CELITE® và phần dịch lọc được cô để thu được hợp chất 1M (11,3 g, 49,3 mmol, hiệu suất 100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,80 (d, 3H), 0,00 (s, 6H).

1N. 4-((3,4-*cis*)-4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-methylpiperidin-1-yl)-5-clo-2-metoxypyridin: Hỗn hợp gồm hợp chất 1J (9,70 g, 43,6 mmol), hợp chất 1M (10,0 g, 43,6 mmol), và K₂CO₃ (12,0 g, 87,0 mmol) trong DMSO (14,5 ml) được khuấy mạnh ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxide thu được hợp chất 1N dưới dạng dầu (14,3 g, 38,6 mmol, hiệu suất 77%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si: 370,18, tìm ra [M+H] 371,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,25 (dtd, *J*=11,7, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,84 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 12H), 0,06 (s, 6H).

1O. (3,4-*cis*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 1O (10,0 g, 27,0 mmol) trong THF (27 ml) được bổ sung dung dịch TBAF 1 M trong THF (81 ml, 81 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 16 h. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (100 ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 100 ml) và phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (50 ml) và nước muối (50 ml), làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxide thu được hợp chất 1O dưới dạng bột màu trắng (7,00 g, 27,0 mmol, hiệu suất 99%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256,10, tìm ra [M+H] 257,0. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,90 (dd, $J=11,7$, 9,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,40 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

1P. (3,4-*cis*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-ol, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2: Hợp chất 1O (8,8 g, 34,2 mmol) được tách ra bằng SFC không đối xứng để thu được hợp chất 1P dưới dạng các chất đồng phân đơn. Hợp chất 1P, chất đồng phân 1 (3,00 g, 11,7 mmol, hiệu suất 34%) được tách ra dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 256,10, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 257,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,90 (dd, $J=11,7$, 9,9 Hz, 1H), 2,05 (dd, $J=6,9$, 2,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,42 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 1,03 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). Hợp chất 1P, chất đồng phân 2 (3,00 g, 11,7 mmol, hiệu suất 34%) được tách ra dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 256,10, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 257,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,90 (dd, $J=11,7$, 9,9 Hz, 1H), 2,05 (dd, $J=6,9$, 2,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,42 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 1,03 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

1Q. 5-*clo*-4-((3,4-*trans*)-4-(4-iodophenoxy)-3-metylpiperidin-1-yl)-2-metoxypyridin: Dung dịch chứa hợp chất 1P, chất đồng phân 1 (0,519 g, 2,02 mmol), 4-iodophenol (0,579 g, 2,63 mmol), và Bu_3P (0,80 ml, 3,2 mmol) trong toluen (25 ml) được bổ sung ADDP (0,817 g, 3,24 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được siêu âm trong 99 min. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hexan, được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1Q (0,482 g, 1,05 mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{O}_2$: 458,72, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 459,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (dd, $J=12,3$, 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,82 (dtd, $J=13,1$, 9,7, 3,9 Hz, 1H), 1,10 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

1R. ((2R,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)metanol: Hợp chất 1Q (0,191 g, 0,416 mmol), hợp chất 1H (0,0770 g, 0,379 mmol), CuI (0,014 g, 0,076 mmol), và NaOH (0,045 g, 1,1 mmol) được gộp lại trong ống dùng được trong lò vi sóng, mà được thổi khí agon. *n*-BuOH (1,9 ml) được bổ

sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sản phẩm này được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1R (0,144 g, 0,269 mmol, hiệu suất 71%) dưới dạng dầu màu hổ phách. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₈H₄₀ClN₃O₅: 534,09, tìm ra [M+H] 534,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,86 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,59 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (td, *J*=8,6, 4,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 3H), 3,54 - 3,49 (m, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,62 (dd, *J*=12,1, 9,2 Hz, 1H), 2,46 (q, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=7,3 Hz, 3H).

1S. 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetonitril: Hợp chất 1R (0,144 g, 0,269 mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2,7 ml) và dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. MsCl (0,031 ml, 0,40 mmol) và NEt₃ (0,075 ml, 0,54 mmol) được bổ sung vào lần lượt và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 40 min. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước HCl 1 N, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô. Sản phẩm thô được hoà tan lại trong DMSO (2,7 ml) và NaCN (0,053 g, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và làm ngừng bằng nước. Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1S (0,1294 g, 0,238 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₃₉ClN₄O₄: 543,10, tìm ra [M+H] 543,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,49 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (dd, *J*=9,1, 3,4 Hz, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 6H), 3,44 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 3H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,68 - 2,49 (m, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=7,3 Hz, 3H).

1T. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetat: Dung dịch HCl/MeOH/CH₂Cl₂ ~3 M [25,2 ml, được pha chế bằng cách bổ sung AcCl (5,2 ml) vào dung dịch CHCl₂/MeOH tỷ lệ 3/2 (20 ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khuấy ở rt trong 20 min] được bổ sung vào hợp chất 1S (0,129 g, 0,238 mmol). Dung dịch thu được được để yên ở rt trong 72 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được làm bay hơi quay bằng MeOH (2x). Sau đó, dung dịch HCl/MeOH ~3M [25,2 ml, được pha chế bằng cách bổ sung AcCl (5,2 ml) vào dung dịch CHCl₂/MeOH tỷ lệ 3/2 (20 ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khuấy ở rt trong 20 min] được bổ sung vào cặn, rồi được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C qua đêm mà không khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được trung hòa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa. Sản phẩm này được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit tiếp theo RP-Prep HPLC và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa để thu được hợp chất 1T (0,0809 g, 0,140 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576,12, tìm ra [M+] 576,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 6,88 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,51 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,72 (br. s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 4H), 3,47 - 3,42 (m, 4H), 3,34 - 3,31 (m, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,62 (dd, *J*=12,4, 9,4 Hz, 1H), 2,36 (q, *J*=7,4 Hz, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 1: Dung dịch chứa hợp chất 1T (0,0809 g, 0,140 mmol) trong THF (3,9 ml), *i*-PrOH (0,39 ml), và nước (0,39 ml) được bổ sung dung dịch nước LiOH 1 M (0,70 ml, 0,70 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô gần hết và sau đó, được pha loãng bằng nước/hexan. Các lớp được tách ra và lớp nước được axit hóa đến độ pH=2 bằng dung dịch nước HCl 1 M. Sản phẩm này được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄) và cô để thu được hợp chất ví dụ 1 (0,0773 g, 0,136 mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng bột màu trắng là chất đồng phân đơn. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₄₀ClN₃O₆: 562,10, tìm ra [M+] 562,2. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,63 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (td, *J*=8,7, 4,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,65 (br. s, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,63 (dd,

$J=12,1, 9,4$ Hz, 1H), 2,39 - 2,32 (m, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,12 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 10,0 min, HI: 98,9%. $hGPR40$ EC₅₀ = 56 nM. $hGPR40$ IP1 EC₅₀ = 5 nM.

1U. (3*R*,4*R*)-1-Benzyl-3-methylpiperidin-4-ol: Thiết bị phản ứng 20 L lần lượt được rửa bằng 2,0 L MeOH và 2,0 L nước MILLI-Q®. Thiết bị phản ứng này được nạp 1,0 kg 1-benzyl-3-methylpiperidin-4-on và 7,8 L nước dưới môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 25°C. Bình này được nạp 1,2 kg *D*(+)-glucoza, 1,0 L dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,0, và 0,5 L dung dịch đệm tris-clorua có độ pH=7,4. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 min. Dung dịch này được bổ sung 6,64 g nicotinamit adenin dinucleotit và 20 g glucoza dehydrogenaza (GDH-105, Codexis). Nhiệt độ phản ứng được nâng lên dần dần đến 30°C và dung dịch này được khuấy trong 36 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 10 °C và độ pH được điều chỉnh đến 11 bằng NaOH. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 h và sau đó, lọc qua màng lọc vải cỡ 10 µm. Chất rắn được rửa bằng nước và được để hút khô trong 3 h. Cặn được hòa tan trong 20 L MTBE và chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Lốp hữu cơ được cô đến khối lượng 3,0 kg và 5,0 L heptan được bổ sung vào. Dung dịch này được cô ở nhiệt độ 45°C đến khối lượng 5 kg tiếp theo khuấy trong 1 h trong quá trình kết tinh. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được làm khô để thu được 0,785 kg (hiệu suất 78%) hợp chất 1U dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₃H₁₉NO: 205,30, tìm ra [M+H] 206,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,24 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 3,14 - 3,13 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 2,05 (dd, $J=2,8, 12$ Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 4H), 0,95 (d, $J=6,4$, 3H).

1V. (3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-ol, muối MSA: MeOH (23,9 kg) được nạp vào thiết bị hydro hóa dung tích 250 L. Hợp chất 1U (2,92 kg) được hòa tan trong MeOH (14,6 kg) và được nạp vào thiết bị hydro hóa nêu trên. Áp suất khí nitơ (0,5 kg/cm²) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 min tiếp theo giải phóng áp suất khí nitơ. Thao tác này được lặp lại (3x). Huyền phù đặc chứa Pd(OH)₂ 10% (290 g) trong MeOH (10,8 L) được nạp vào thiết bị hydro hóa nêu trên ở rt. Áp suất khí nitơ (0,5 kg/cm²) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 min tiếp theo giải phóng áp suất khí nitơ. Thao tác này được lặp lại (3x). Axit axetic (0,15 L) và MeOH (4,0 L) được nạp vào thiết bị

hydro hóa nêu trên. Áp suất khí nitơ ($0,5 \text{ kg/cm}^2$) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 min tiếp theo giải phóng áp suất khí nitơ. Thao tác này được lặp lại (3x). Thiết bị hydro hóa này được nén bằng áp suất khí hydro $4,7 \text{ kg/cm}^2$. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới áp suất khí hydro $4,0-5,0 \text{ kg/cm}^2$ ở nhiệt độ môi trường ($20-35^\circ\text{C}$) trong 16 h. Áp suất khí hydro được giải phóng. Áp suất khí nitơ ($0,5 \text{ kg/cm}^2$) được đưa vào sản phẩm hydro hóa. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 min tiếp theo giải phóng áp suất khí nitơ. Thao tác này được lặp lại (4x). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua CELITE® và được rửa bằng MeOH (69,29 kg). Phần dịch lọc gộp lại được nạp thông qua cột lọc vào thiết bị phản ứng có lót hallar và cô đến 9 L trong chân không, duy trì nhiệt độ dưới 60°C . Toluene (25,31 kg) được nạp vào và sản phẩm thô được cô, duy trì nhiệt độ dưới 60°C . Quy trình này được lặp lại (2x). Dimethyl sulfoxit (25,5 kg) được nạp vào thiết bị phản ứng nêu trên, duy trì nhiệt độ dưới 70°C và hỗn hợp phản ứng này được cô đến 26,5 L trong chân không, duy trì nhiệt độ dưới 70°C . Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt. Hợp chất 1J (3,8 kg, 1,2 eq) và K_2CO_3 (7,0 kg, 3,5 eq) được nạp vào hỗn hợp phản ứng trên ở nhiệt độ môi trường ($20-35^\circ\text{C}$). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến $115-120^\circ\text{C}$ trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường (dưới 30°C). Nước (53,0 kg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này đồng thời duy trì nhiệt độ dưới 30°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 min. EtOAc (21,0 kg) được nạp vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 min. Các lớp được tách ra. EtOAc (21,0 kg) được bổ sung vào lớp nước và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 min. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ gộp lại được bổ sung dung dịch nước HCl 1,5 N (18 kg) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 min. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được bổ sung dung dịch nước HCl 1,5 N (12,55 kg) và dung dịch này được khuấy trong 10 min. Các lớp được tách ra. Lớp nước axit gộp lại được bazơ hóa đến độ pH=8,1 từ độ pH=0,8 bằng cách nạp dung dịch nước NaHCO_3 10% (16,5 kg). Dung dịch nước được bổ sung EtOAc (26,2 kg) và dung dịch này được khuấy trong 10 min. Các lớp được tách ra. Quy trình này được lặp lại (2x). Lớp hữu cơ gộp lại được bổ sung dung dịch nước NaCl 34% khối lượng (15 kg) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 min. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 (292 g), lọc qua bộ lọc nutsche, và phần dịch lọc được nạp vào thiết bị phản ứng có lót hallar. Hỗn hợp này được cô đến 15 L trong chân không, duy trì nhiệt độ dưới 60°C để thu được chất lỏng nhớt màu nâu đậm.

EtOAc (26,2 kg) được nạp vào thiết bị phản ứng trên, duy trì nhiệt độ dưới 60°C. Sự trao đổi EtOAc được tiếp tục cho đến khi hàm lượng nước đạt tới < 1,0% bằng cách chuẩn độ KF. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ 45-50°C. Dung dịch chứa MSA (1,5 kg, 1,1 eq.) trong EtOAc (14,0 kg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 45-50°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 min ở nhiệt độ 45-50°C. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường (20-35 °C) và được khuấy trong 30 min. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua bộ lọc áp lực nutsche và chất rắn này được rửa bằng EtOAc (6,0 L) và được để hút khô trong 20 min. Sau đó, sản phẩm này được làm khô ở nhiệt độ 50-55°C trong chân không trong 15 h để thu được hợp chất 1V (2,89 kg, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu nâu xám. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 - 3,43 (m, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 0,94 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

1W. 5-clo-2-metoxi-4-((3*R*,4*R*)-3-metyl-4-(4-nitrophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin: Dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 1V (100 g, 283 mmol) trong nước (500 ml) và EtOAc (500 ml) được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ 10% để điều chỉnh độ pH đến ~7.5. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 min ở rt. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (200 ml). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (250 ml) và nước muối (200 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và cô để thu được (3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-ol thô (74 g), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch đang được khuấy chứa (3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-ol (74 g) trong THF (1,25 L) dưới môi trường khí nitơ được bổ sung dung dịch KOtBu 1 M trong THF (595 ml, 595 mmol) theo từng giọt ở nhiệt độ 27°C trong 15 min. Dung dịch chứa 1-flo-4-nitrobenzen (44,0 g, 312 mmol) trong THF (250 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này trong 15 min. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ 27°C. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước (3,0 L) và sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (2 x 2,0 L). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (500 ml), làm khô (Na₂SO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1W (80,0 g, 210 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₈H₂₀ClN₃O₄: 377,11, tìm ra [M+H] 378,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 - 8,17 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,17 (td, *J*=8,5, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H),

3,56 (dq, $J=12,3$, 1,9 Hz, 2H), 2,96 (ddd, $J=12,5$, 10,1, 2,9 Hz, 1H), 2,72 (dd, $J=12,4$, 9,1 Hz, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,15 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

1X. 4-((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yloxy)anilin: Huyền phù chứa hợp chất 1W (6,23 g, 16,5 mmol) trong MeOH (100 ml) được bổ sung NH₄Cl (8,82 g, 165 mmol) và nước (25 ml), tiếp theo là bột sắt (4,6 g, 82 mmol). Huyền phù này được thổi khí bằng luồng khí nitơ trong 2 min và sau đó, khuấy mạnh ở nhiệt độ 95°C trong 2 h. Sau khi để nguội xuống rt, hỗn hợp phản ứng này trở thành huyền phù đặc màu đen, huyền phù này được lọc qua lớp đệm CELITE®. Lớp đệm này được rửa bằng MeOH và EtOAc và các phần dịch lọc gộp lại được cô để loại bỏ hầu hết MeOH. Pha nước còn lại được chiết bằng EtOAc (3x). Phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na₂SO₄), và cô. Cặn thu được được làm khô dưới chân không cao trong 2 h để thu được hợp chất 1X (5,73 g, 16,3 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng bột màu nâu nhạt. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₈H₂₂ClN₃O₂: 347,14, tìm ra [M+H] 348,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,15 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (td, $J=8,6$, 4,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 3H), 2,91 - 2,77 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,82 (dd, $J=13,1$, 2,8 Hz, 1H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

1Z. (*R*)-4-benzyl-3-((2*R*,3*R*)-3-hydroxy-4,4-dimetoxy-2-metylbutanoyl)oxazolidin-2-on: Bình dung tích 1 L được bổ sung dung dịch nước 2,2-dimetoxyaxetaldehyt 60% (250 g, 1441 mmol) và benzen (300 ml). Hỗn hợp này được hồi lưu và nước được loại bỏ bằng ống Dean-Stark. 130 ml nước được loại bỏ trong 3 h. Sau khi để nguội dưới khí nitơ, dung dịch benzen được chuyển sang bình dung tích 1 L sạch bằng sàng phân tử 4 Å và được pha loãng bằng CH₂Cl₂ khan (300 ml) để thu được dung dịch 2,2-dimetoxyaxetaldehyt 14,6% khối lượng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 3,48 (s, 6H). (*R*)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (10,0 g, 42,9 mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ khan (50,0 ml) trong bình dung tích 500 ml khô 3 cổ. Dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ dưới -20°C. Dung dịch TiCl₄ 1 M trong CH₂Cl₂ (45,0 ml, 45,0 mmol) được bổ sung vào từ từ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 0°C. Ngay khi nhiệt độ bên trong đạt tới 0°C, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trở lại xuống -20°C. TMEDA (9,70 ml, 64,3 mmol) được bổ sung vào từ từ. DIPEA (7,49 ml, 42,9 mmol) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp phản ứng này được

làm ấm đến nhiệt độ 0°C trong 5-10 min. Dung dịch màu đỏ đậm này được làm lạnh lại xuống nhiệt độ dưới -40°C. Dung dịch lạnh 2,2-dimetoxyaxetaldehyt 14,6% khối lượng (45,6 ml, 72,9 mmol) được bổ sung vào qua phễu bổ sung dưới dạng dòng. Sau khi bổ sung, nhiệt độ bên trong được nâng lên đến 0°C và sau đó, một cách cẩn thận đến 15°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại xuống nhiệt độ -20°C và làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (150 ml) và sau đó, khuấy ở nhiệt độ rt trong 30 min. Hầu hết pha CH₂Cl₂ trong được tách ra. Dung dịch còn lại có kết tủa dính màu vàng được lọc qua lớp đệm CELITE®. Phần dịch lọc được chiết bằng CH₂Cl₂. Pha CH₂Cl₂ được gộp lại, rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (2 x 50 ml) và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Hexan (400 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 min. Sản phẩm được kết tinh. Chất rắn được lọc và sau đó, được hòa tan trong một lượng CH₂Cl₂ tối thiểu (~30 ml). Hexan (400 ml) được bổ sung vào đồng thời khuấy để kết tinh lại sản phẩm này. Chất rắn được lọc để thu được hợp chất 1Z (10,5 g, 31,1 mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₇H₂₃NO₆: 337,37, tìm ra [M-MeOH+H] 306,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 4,33 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,27 (dd, *J*=13,4, 3,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, *J*=13,3, 9,5 Hz, 1H), 2,55 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

1AA. (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-*N*,4,4-trimetoxy-*N*,2-dimetylbutanamit: Huyền phù chứa *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (147 g, 1510 mmol) trong THF (750 ml) ở nhiệt độ -40°C được bổ sung dung dịch trimetyl nhôm 2 M trong toluen (756 ml, 1510 mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và dung dịch chứa hợp chất 1Z (170 g, 504 mmol) trong THF (750 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 1 h. Cốc có mỏ dung tích 5 L chứa dung dịch nước muối Rochelle bão hòa đã được làm lạnh bằng đá khô được bổ sung hỗn hợp phản ứng theo từng phần. Sau khi khuấy trong 15 min, dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp này được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng SFC không đối xứng (cột: Luxcellulose-2 (250 x 30 mm, 5 μM); 70% CO₂, pha động: 0,25% DEA trong MeOH; tổng dòng: 100 g/min; đối áp: 100 bar (10.000 kPa); 25°C; pha chế mẫu: 173 mg/ml). Sản phẩm này được

gom lại và cô để thu được hợp chất 1AA (85 g, 38 mmol, hiệu suất 75%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_9H_{19}NO_5$: 221,25, tìm ra $[M-MeOH+H]$ 190,1. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,31 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 1,22 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

1BB. (2R,3R)-N,4,4-trimethoxy-3-(3-methoxypropoxy)-N,2-dimethylbutanamid: Bình đáy tròn dung tích 5 L được bổ sung hợp chất 1AA (104 g, 470 mmol), THF (800 ml), 3-methoxypropyl metansulfonat (158 g, 940 mmol), THF (200 ml), và dung dịch TBAF 1 M trong THF (705 ml, 705 mmol). Dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ $0^\circ C$ và sau đó, NaH 60% (75,0 g, 1800 mmol) được bổ sung vào theo từng phần. Sau khi việc bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 h, giữ nhiệt độ dưới $20^\circ C$. Hỗn hợp này được rót vào cốc có mỏ dung tích 5 L chứa đá/nước. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào cho đến khi độ pH ~ 8 . Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc và CH_2Cl_2 (3 x 250 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1BB (125 g, 426 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu màu đỏ. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{13}H_{27}NO_6$: 293,36, tìm ra $[M-MeOH+H]$ 262,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,24 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,82 (dt, $J=9,1, 6,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,47 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,20 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

1CC. (2R,3R)-4,4-dimethoxy-3-(3-methoxypropoxy)-2-methylbutanal: Dung dịch chứa hợp chất 1BB (240 g, 818 mmol) trong THF (2500 ml) được bổ sung dung dịch DIBAL-H 1 M trong THF (1227 ml, 1227 mmol) trong 10 min ở nhiệt độ $-78^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h. Dung dịch nước muối Rochelle bão hòa ở $0^\circ C$ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô để thu được hợp chất 1CC (170 g, 726 mmol, hiệu suất 89%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 - 9,51 (m, 1H), 4,29 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,72 (dd, $J=6,1, 4,7$ Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,41 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,14 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

1DD. (3*S*,4*R*)-1,1-dibromo-5,5-dimetoxy-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpent-1-en: Dung dịch chứa CBr₄ (299 g, 901 mmol) trong CH₂Cl₂ (2000 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung Ph₃P (472 g, 1800 mmol) theo từng phần. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 min và sau đó, dung dịch chứa hợp chất 1CC (176 g, 751 mmol) trong CH₂Cl₂ (1000 ml) bổ sung vào theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C trong 1 h. Dibromophosphoran dư được làm ngừng bằng cách bổ sung lần lượt Et₃N (253 ml, 1800 mmol) tiếp theo là MeOH (76 ml, 1900 mmol) và dung dịch này được khuấy ở rt. Sau đó, dung dịch này được bổ sung vào dung dịch chứa hexan:Et₂O theo tỷ lệ 5:1 (1800 ml), tạo ra sự kết tủa của triphenylphosphin oxit. Chất rắn màu nâu nhạt được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng hexan (750 ml). Phần dịch lọc được làm bay hơi và tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1DD (212 g, 543 mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng dầu màu đỏ. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,39 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 4,22 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,82 (dt, *J*=9,2, 5,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,55 - 3,43 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (dd, *J*=6,4, 4,2 Hz, 1H), 2,75 (dq, *J*=9,6, 6,8, 4,2 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141,5, 105,6, 87,7, 81,0, 69,5, 69,5, 58,6, 55,7, 54,1, 39,8, 30,4, 13,2.

1EE. (4*S*,5*R*)-ethyl 6,6-dimetoxy-5-(3-metoxypoxy)-4-methylhex-2-ynoat: Dung dịch chứa hợp chất 1DD (212 g, 543 mmol) trong THF (2000 ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch chứa dung dịch *n*-BuLi 2,5 M trong hexan (456 ml, 1141 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 min và sau đó, ethyl clorofomat (110 ml, 1140 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1EE (142 g, 446 mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,31 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,20 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,69 (dt, *J*=9,4, 6,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (qd, *J*=7,0, 4,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,23 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153,7, 105,2, 91,0, 81,2, 73,8, 69,8, 69,6, 61,7, 58,5, 55,9, 55,0, 30,3, 27,7, 14,6, 14,0.

1FF. (4*S*,5*R*,*Z*)-ethyl 6,6-dimethoxy-5-(3-methoxypropoxy)-4-methylhex-2-enoat: Dung dịch chứa hợp chất 1EE (53,0 g, 175 mmol) trong THF (500 ml) và pyridin (42,5 ml, 526 mmol) được bổ sung chất xúc tác Lindlar (44,8 g, 21,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và được khuấy ở nhiệt độ rt dưới khí H₂ (1 atm (101,325 kPa)) trong 8 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua CELITE® và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1FF (45,5 g, 148 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,18 (dd, *J*=11,7, 10,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J*=11,7, 1,1 Hz, 1H), 4,24 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,15 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (dd, *J*=6,8, 4,2 Hz, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,27 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, clorofom-d) δ 166,2, 152,6, 118,3, 105,9, 82,1, 77,2, 69,7, 69,5, 59,8, 58,5, 55,5, 53,9, 34,3, 30,5, 14,2.

1GG. (4*S*,5*R*,*Z*)-ethyl 5-(3-methoxypropoxy)-4-methyl-6-oxohex-2-enoat: Dung dịch chứa hợp chất 1FF (9,91 g, 32,6 mmol) trong THF (65 ml) được bổ sung dung dịch nước HCl 1 N (67,8 ml, 67,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô để thu được hợp chất 1GG (8,41 g, 32,6 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₃H₂₂O₅: 258,31, tìm ra [M+H] 259,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,64 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J*=11,4, 10,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J*=11,4, 1,0 Hz, 1H), 4,17 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,69 (dt, *J*=9,3, 6,1 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J*=5,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,29 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,08 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202,9, 165,9, 149,6, 120,3, 87,4, 69,3, 68,3, 60,1, 58,6, 34,0, 30,1, 15,1, 14,2.

1HH. Ethyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)acetat: Dung dịch chứa NaBH(OAc)₃ (11,0 g, 51,9 mmol) và hợp chất 1X (12,0 g, 34,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (176 ml) đang được khuấy mạnh ở rt được bổ sung dung dịch chứa hợp chất 1GG (9,11 g, 35,3 mmol) trong CH₂Cl₂ (88 ml) theo từng giọt trong 50 min. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 20 min. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và dung dịch nước K₂HPO₄ 1,5 M (150 ml) được

bổ sung vào theo từng giọt qua phễu bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 15 min và chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Các phần chiết CH₂Cl₂ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô để thu được sản phẩm thô (4*S*,5*R*,*Z*)-etyl 6-((4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)amino)-5-(3-metoxypoxy)-4-metylhex-2-enoat dưới dạng dầu màu nâu đậm, dầu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Dung dịch chứa (4*S*,5*R*,*Z*)-etyl 6-((4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)amino)-5-(3-metoxypoxy)-4-metylhex-2-enoat trong THF (346 ml) ở rt được bổ sung NaOtBu (3,66 g, 38,0 mmol) theo một số phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 5 min. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được etyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetat (14,9 g, 25,2 mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng dầu màu vàng. 137 g (232 mmol) của nguyên liệu này được tinh chế tiếp bằng SFC không đối xứng (cột Lux Cellulose-4 (3 x 25 cm, 5 μM); 100 bar (10.000 kPa); 50 °C; 160 ml/min; pha động: CO₂/MeOH (67/33); bước sóng detector: 220 nm; chương trình tách: tiêm liên tục; tiêm: 3,0 ml theo thời gian chu kỳ 4,55 min; chuẩn bị mẫu: 137 g/900 ml MeOH:CH₂Cl₂ theo tỷ lệ 3:1 (15,2 mg/ ml)) để thu được etyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetat (120 g, 203 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu cam nhạt. Chất này được tinh chế lại bằng cách sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 1HH (120 g) với hiệu suất định lượng dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₁H₄₄ClN₃O₆: 589,29, tìm ra [M+H] 590,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,88 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,51 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,17 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 4H), 3,36 - 3,28 (m, 3H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,36 (q, *J*=7,1 Hz, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,28 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,14 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=7,3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,6, 164,1, 157,6, 148,8, 146,6, 141,8, 118,8, 118,2, 112,5, 100,4, 84,7, 80,9, 69,6, 65,9, 62,3, 60,3, 58,6, 55,0, 53,6, 52,9, 48,3, 43,3, 37,2, 36,1, 30,1, 29,8, 18,6, 15,7, 14,3.

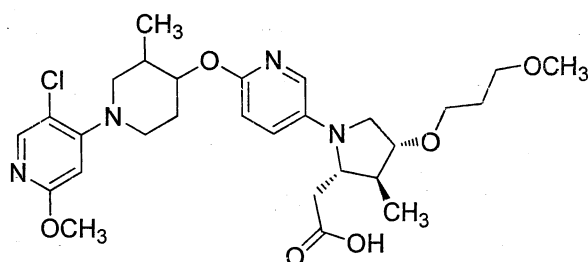
Ví dụ 1: Dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 1HH (21,5 g, 36,4 mmol) trong THF đã được loại khí (260 ml), IPA (52 ml), và nước (52 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch nước LiOH 1 M (109 ml, 109 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt một cách từ từ và được khuấy trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (500 ml) và hexan (600 ml) và các lớp được tách ra. Lớp nước được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và sau đó, axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1 M theo từng giọt cho đến khi độ pH ~ 4-5 kết hợp khuấy. Sản phẩm này được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Phần chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄), cô bằng cách làm bay hơi quay ở rt, và sau đó, làm khô dưới chân không cao trong 16 h đồng thời bảo vệ khỏi ánh sáng để thu được hợp chất ví dụ 1 (20,5 g, 36,5 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng bột màu trắng nhợt. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₄₀ClN₃O₆: 561,26, tìm ra [M+H] 562,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,58 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (td, *J*=8,7, 4,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 8H), 3,34 (s, 3H), 2,89 - 2,70 (m, 3H), 2,62 (dd, *J*=12,1, 9,2 Hz, 1H), 2,40 (q, *J*=7,1 Hz, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, *J*=7,3 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 173,2, 163,7, 157,2, 148,4, 146,3, 141,6, 118,3, 117,2, 112,3, 100,3, 83,8, 79,7, 68,9, 65,3, 62,2, 57,8, 54,2, 53,3, 52,6, 47,8, 42,8, 37,0, 36,0, 29,7, 29,6, 18,4, 15,3.

Ví dụ 1, muối MSA: Hợp chất Ví dụ 1 (28,8 g, 51,2 mmol) được hòa tan trong CH₃CN (256 ml). Dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và MSA (4,92 g, 51,2 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt. Sau khi bổ sung, dung dịch này được cô. Cặn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ (60 ml) và hexan được bổ sung vào theo từng giọt (~240 ml). Chất rắn dính được tạo ra và dung dịch này được gạn. Chất rắn dính này được cô và làm khô dưới chân không cao kết hợp bảo vệ khỏi ánh sáng để thu được hợp chất ví dụ 1, muối MSA (33,0 g, 50,1 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₄₀ClN₃O₆: 561,26, tìm ra [M+H] 562,2. ¹H NMR (500 MHz, CH₃CN-d₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,17 (br d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,53 (td, *J*=6,4, 1,2 Hz, 2H), 3,43 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,10 (ddd, *J*=13,0, 10,5, 2,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J*=12,9, 9,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,78 (quin,

$J=6,3$ Hz, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,13 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (126 MHz, 120°C , $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,1, 163,4, 156,8, 148,9, 145,6, 140,8, 135,6, 117,9, 116,5, 113,0, 99,4, 83,4, 79,5, 68,6, 65,3, 62,4, 57,2, 53,7, 53,0, 52,9, 47,2, 43,0, 36,4, 35,5, 29,3, 29,2, 17,5, 14,6.

Ví dụ 2

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic, HCl



2A. 5-clo-4-((3,4-*trans*)-4-((5-iodopyridin-2-yl)oxy)-3-metylpiperidin-1-yl)-2-metoxypyridin: Dung dịch chứa hợp chất 1P, chất đồng phân 1 (494 mg, 1,92 mmol) và 5-iodopyridin-2-ol (340 mg, 1,54 mmol) trong toluen (8 ml) được bổ sung Bu_3P (0,58 ml, 2,3 mmol). ADDP (582 mg, 2,31 mmol) được bổ sung theo ba phần vào hỗn hợp phản ứng này trong 11 min và hỗn hợp phản ứng này trở thành huyền phù đặc. Hỗn hợp phản ứng này được siêu âm trong 1 h, khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 h, và sau đó, khuấy ở nhiệt độ rt trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng hexan (50 ml). Sau khi khuấy trong 5 min, hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 2A (534 mg, 1,05 mmol, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClIN}_3\text{O}_2$: 459,71, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 460,1, 461,9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (dd, $J=2,4$, 0,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, $J=8,7$, 0,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,82 (td, $J=9,3$, 4,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,61 (dd, $J=12,3$, 9,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

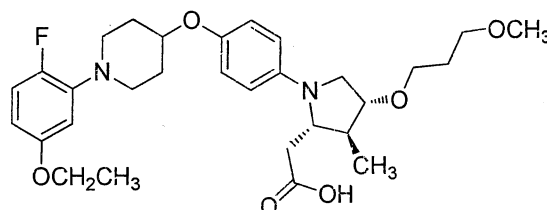
2B. 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetonitril: Hợp chất 2B được điều chế từ hợp chất 2A theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{ClIN}_5\text{O}_4$: 544,09, tìm ra $[\text{M}]$ 544,2. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,47 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=9,0$, 3,1 Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,73 (td, $J=9,3$, 4,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J=9,1$, 3,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,06 (d, $J=3,5$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J=2,9$ Hz, 3H).

Ví dụ 2: Dung dịch chứa hợp chất 2B (33 mg, 0,061 mmol) trong EtOH (0,5 ml) được bổ sung dung dịch nước KOH 6 M (0,20 ml, 1,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lọ dùng được trong lò vi sóng đã được đậy kín đến nhiệt độ 125°C trong 5 h và sau đó, để nguội xuống rt. Hỗn hợp phản ứng này được cô, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1 N, và được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-Prep. HPLC và các phân đoạn chứa sản phẩm được đông khô. Sản phẩm này được xử lý bằng CH_3CN (0,5 ml) và dung dịch nước HCl 3 N (0,5 ml) và cô. Quy trình này được lặp lại (2x) để thu được hợp chất ví dụ 2 (11 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng bột màu xanh lá cây. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_6$: 562,2, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 563,2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 1H), 7,25 - 7,04 (m, 1H), 6,95 - 6,76 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,55 - 3,30 (m, 8H), 3,21 (s, 3H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 1H), 0,96 (dd, $J=17,3$, 6,9 Hz, 6H). HPLC phân tích: RT = 8,15 min, HI: 95,7%. $h\text{GPR40 EC}_{50} = 180$ nM. $h\text{GPR40 IP1 EC}_{50} = 27$ nM.

Ví dụ 3

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic, HCl



3A. 1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-ol: Hỗn hợp gồm 4-etoxy-1,2-diflobenzen (17,5 ml, 126 mmol), piperidin-4-ol (39,2 g, 379 mmol), DMSO (42 ml),

và pyridin (21,1 ml) trong bình được trang bị bộ phận ngưng tụ hồi lưu dưới khí nito được gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong 48 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt, được pha loãng bằng hexan/EtOAc theo tỷ lệ 4/1, và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ 2%, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 3A (10,6 g, 44,2 mmol, hiệu suất 35%) dưới dạng dầu màu vàng. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₃H₁₈FNO₂: 239,29, tìm ra [M+H] 240,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (dd, *J*=12,3, 8,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J*=7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 2,82 (ddd, *J*=12,2, 9,5, 3,0 Hz, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,74 (dtd, *J*=12,9, 9,2, 3,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,39 (t, *J*=6,9 Hz, 3H).

3B. 1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl 4-metylbenzensulfonat: Dung dịch chứa hợp chất 3A (10,4 g, 43,4 mmol) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (12,4 g, 65,1 mmol) trong CH₂Cl₂ (108 ml), được bổ sung pyridin (35,1 ml, 434 mmol) vào theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 3B (13,4 g, 34,1 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₀H₂₄FNO₄S: 393,47, tìm ra [M+H] 394,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,88 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J*=7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, *J*=8,9, 3,2 Hz, 1H), 4,69 (tt, *J*=7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,96 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,22 (ddd, *J*=11,8, 7,3, 4,0 Hz, 2H), 2,90 (ddd, *J*=11,8, 7,6, 3,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 4H), 1,38 (t, *J*=6,9 Hz, 3H).

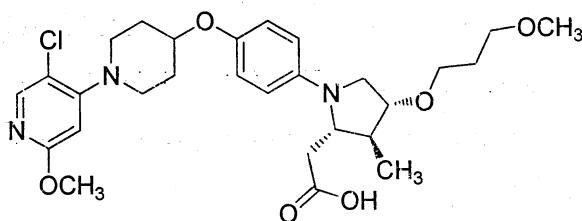
3C. 1-(5-etoxy-2-flophenyl)-4-(4-iodophenoxy)piperidin: Dung dịch chứa 4-iodophenol (5,62 g, 25,6 mmol), hợp chất 3B (6,704 g, 17,04 mmol), và Cs₂CO₃ (16,7 g, 51,1 mmol) trong DMF khan (43 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 3C (3,99 g, 9,04 mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₉H₂₁FINO₂: 441,28, tìm ra [M+H] 442,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,51 (m, 2H), 6,91 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 2H), 6,53 (dd, *J*=7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,40 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,42 (tt, *J*=7,2, 3,6 Hz, 1H), 3,98 (q,

$J=6,9$ Hz, 2H), 3,31 (ddd, $J=11,6$, 7,8, 3,5 Hz, 2H), 2,98 (ddd, $J=11,8$, 8,0, 3,5 Hz, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,39 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

Hợp chất ví dụ 3 (bột màu xanh lá cây, 13 mg) được điều chế từ hợp chất 3C theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{41}FN_2O_6$: 544,3, tìm ra $[M+H]$ 545,3. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (dd, $J=12,5$, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,60 - 6,42 (m, 4H), 4,30 (br. s., 1H), 3,97 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,74 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 3H), 3,37 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,90 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,27 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 4H), 1,30 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 10,0 min, HI: 94,8%. $hGPR40$ EC_{50} = 200 nM.

Ví dụ 4

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic



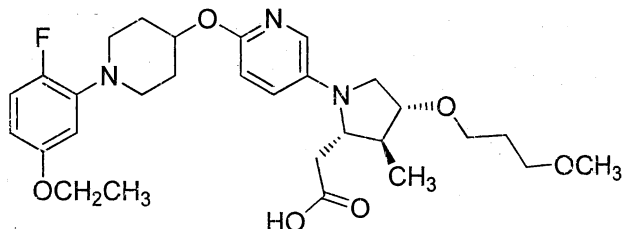
4A. 1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)piperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 1J (2,80 g, 12,6 mmol), piperidin-4-ol (1,40 g, 13,8 mmol), và K_2CO_3 (8,70 g, 62,9 mmol) trong DMSO (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 14 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (150 ml) và EtOAc (150 ml). Lóp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước (2 x 100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 4A (2,70 g, 11,1 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{11}H_{15}ClN_2O_2$: 242,70 tìm ra $[M+H]$ 243,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 4H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J=12,3$, 9,2, 3,0 Hz, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 2H).

Hợp chất ví dụ 4 (bột màu trắng, 28 mg) được điều chế từ hợp chất 4A theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{28}H_{38}ClN_3O_6$: 547,2, tìm ra $[M+H]$ 548,2. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,96 (s, 1H), 6,87 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,48 - 4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,70 (m,

¹H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,40 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,73 - 2,51 (m, 2H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 1,98 (m, 4H), 1,76 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 0,96 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 9,26 min, HI: 98,2%. $hGPR40$ EC₅₀ = 73 nM. $hGPR40$ IP1 EC₅₀ = 13 nM.

Ví dụ 5

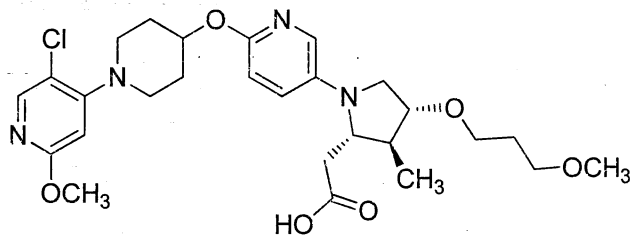
Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic



Hợp chất ví dụ 5 (chất rắn màu be, 59 mg) được điều chế từ hợp chất 3A và 5-iodopyridin-2-ol theo quy trình của ví dụ 2. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₄₀FN₃O₆: 545,64, tìm ra [M+H]⁺ 546,3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,48 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=8,9$, 3,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=12,4$, 8,9 Hz, 1H), 6,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (dt, $J=8,9$, 3,2 Hz, 1H), 4,97 (tt, $J=8,2$, 4,0 Hz, 1H), 3,97 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,92 (ddd, $J=12,0$, 9,1, 3,1 Hz, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 2,34 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 8,1 min, HI: 99,1%. $hGPR40$ EC₅₀ = 170 nM.

Ví dụ 6

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-((1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic

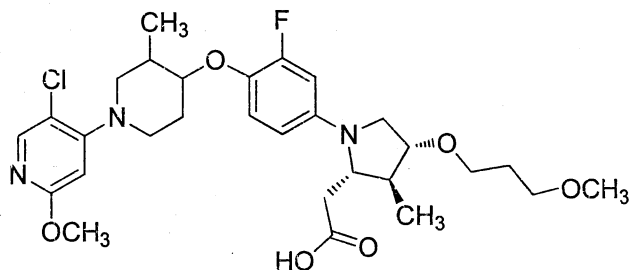


Hợp chất ví dụ 6 được điều chế từ hợp chất 4A và 5-iodopyridin-2-ol theo quy trình của ví dụ 2 để thu được hợp chất ví dụ 6 (chất rắn màu trắng, 21 mg). Phân tích

LC-MS Tính được đối với $C_{27}H_{37}ClN_4O_6$: 549,06, tìm ra $[M+H]$ 549,2. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,96 (s, 1H), 7,48 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=9,0, 3,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,04 (tt, $J=7,8, 3,9$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dt, $J=4,6, 1,7$ Hz, 1H), 3,68 (ddd, $J=9,1, 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,04 (ddd, $J=12,2, 8,7, 3,1$ Hz, 2H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,34 (q, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,77 (quin, $J=6,3$ Hz, 2H), 0,97 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 7,2 min, HI: 97,9%. $hGPR40$ EC_{50} = 200 nM. $hGPR40$ IP1 EC_{50} = 19 nM.

Ví dụ 7

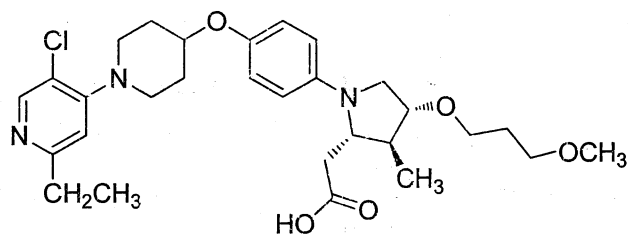
Axit 2-(((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic



Hợp chất ví dụ 7 (dầu màu vàng, 31,9 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ 2-flo-4-iodophenol và hợp chất 1P, chất đồng phân 1 theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{29}H_{39}ClFN_3O_6$: 579,2, tìm ra $[M+H]$ 580,3. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,94 (s, 1H), 6,96 (t, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J=14,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 3H), 3,64 - 3,36 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 3H), 2,60 (dd, $J=12,2, 9,6$ Hz, 1H), 2,41 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích (phương pháp ZORBAX®, bắt đầu 0% dung môi B): RT = 8,6 min, HI: 100%. $hGPR40$ EC_{50} = 97 nM.

Ví dụ 8

Axit 2-(((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic, HCl



8A. 8-(2-clopyridin-4-yl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan: Dung dịch chứa 2-clo-4-flopyridin (2,63 g, 20,0 mmol) và 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (3,01 g, 21,0 mmol) trong DMF (8 ml) được bổ sung NEt_3 (3,1 ml, 22 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 40 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 8A (4,78 g, 18,8 mmol, hiệu suất 94%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 254,08, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 255,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,6 (dd, $J=6,1, 2,5$ Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,52 - 3,50 (m, 4H), 1,80 - 1,58 (m, 4H).

8B. 8-(2-ethylpyridin-4-yl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan: Dung dịch chứa hợp chất 8A (1,90 g, 7,48 mmol) trong dioxan (19 ml) được bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,14 g, 0,19 mmol) và tiếp theo là dung dịch chứa diethyl kẽm (7,9 ml, 7,9 mmol) (1 M trong hexan). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 8B (1,9 g, 7,5 mmol, hiệu suất 100%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 248,15, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 249,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 6,56 - 6,51 (m, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,49 - 3,47 (m, 4H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 1,78 - 1,76 (m, 4H), 1,28 (t, $J=7,6, 7,6$ Hz, 3H).

8C. 8-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan: Dung dịch chứa hợp chất 8B (150 mg, 0,60 mmol) trong CH_3CN (2,3 ml) ở rt được bổ sung K_2CO_3 (142 mg, 1,03 mmol) tiếp theo là NCS (137 mg, 1,03 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 3,5 h. K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) và NCS (24,2 mg, 0,18 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước, và nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 8C (52 mg, hiệu suất 30%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 282,11, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 283,0. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,29 - 3,27 (m, 4H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 1,90 - 1,88 (m, 4H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

8D. 1-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)piperidin-4-on: Dung dịch chứa hợp chất 8C (68 mg, 0,24 mmol) trong axeton (4,2 ml) và nước (1,8 ml) được bổ sung TsOH (140 mg, 0,72 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 19 h và cô. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng NaHCO_3 rắn và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước, và nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 8D (37,4 mg, 0,157 mmol, hiệu suất 65%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: 238,09, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 239,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,51 - 3,48 (m, 4H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,66 - 2,64 (m, 4H), 1,31 - 1,27 (m, 3H).

8E. 1-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)piperidin-4-ol: NaBH_4 (18 mg, 0,47 mmol) được bổ sung theo từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 8D (37 mg, 0,16 mmol) trong MeOH (1 ml) và THF (0,6 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 min và ở rt trong 10 min. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2 ml). MeOH và THF được làm bay hơi. Cặn được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô để thu được hợp chất 8E dưới dạng gôm, (38 mg, 0,16 mmol, hiệu suất 100%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: 240,103, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 241,1.

8F. 5-clo-2-ethyl-4-(4-(4-iodophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin: Dung dịch chứa hợp chất 8E (180 mg, 0,75 mmol) và 4-iodophenol (330 mg, 1,5 mmol) trong toluen (12 ml) được bổ sung Bu_3P (0,30 ml, 1,2 mmol) tiếp theo là ADDP (300 mg, 1,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 h và sau đó, ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng toluen/hexan theo tỷ lệ 2:1 (10 ml), lọc, và chất rắn này được rửa bằng toluen/hexan theo tỷ lệ 2:1. Phần dịch lọc được cô. Tinh chế sản phẩm thô *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 8F (186 mg, 0,420 mmol, hiệu suất 56%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{O}$: 442,031, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 443,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 6,74 - 6,70 (m, 3H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 2H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 4H), 1,28 (t, $J=7,7$, 7,7 Hz, 3H).

8G. ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)metanol: Dung dịch chứa hợp chất 8F (180 mg, 0,41 mmol) và hợp chất 1H (70 mg, 0,34 mmol) trong *n*-BuOH (1,7 ml) được bổ sung NaOH (48 mg, 1,2 mmol) và CuI (6,6 mg, 0,034 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được thổi khí argon và lọ phản ứng được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 17 h. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và được chiết bằng CH₂Cl₂. Các phần chiết gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 8G (140 mg, 0,270 mmol, hiệu suất 78%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₈H₄₀ClN₃O₄: 517,271, tìm ra [M+H] 518,3.

8H. ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)methyl metansulfonat: Dung dịch chứa hợp chất 8G (160 mg, 0,31 mmol) trong CH₂Cl₂ (3,1 ml) ở nhiệt độ 0°C, được bổ sung NEt₃ (0,11 ml, 0,77 mmol) tiếp theo là MsCl (0,040 ml, 0,53 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH₂Cl₂. Lỏng hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được mesylat, chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Dung dịch chứa nguyên liệu thô trong DMSO (1,5 ml), được bổ sung NaCN (45 mg, 0,93 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃, nước, và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 8H (131 mg, 0,249 mmol, hiệu suất 81%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₃₉ClN₄O₃: 526,271, tìm ra [M+H] 527,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 2H) 6,72 (s, 1H), 6,51 - 6,49 (m, 2H), 4,35 (br. s, 1H), 3,76 - 3,42 (m, 10H), 3,33 (s, 3H), 3,11 - 2,71 (m, 6H), 2,09 - 1,82 (m, 6H), 1,30 - 1,27 (m, 4H), 1,06 (d, *J*=7,4 Hz, 3H).

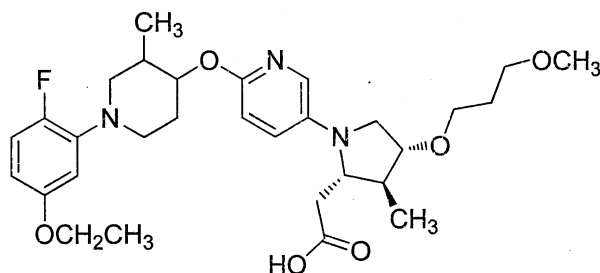
8I. Methyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-clo-2-ethylpyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)acetat: Dung dịch HCl/MeOH/CH₂Cl₂/MeOAc 3 M [25,2 ml, được pha chế bằng cách bổ sung AcCl (5,2 ml) vào dung dịch CH₂Cl₂/MeOH tỷ lệ 3/2 (20 ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khuấy ở rt trong 20 min] được bổ sung vào hợp chất 8H (130 mg, 0,25 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để yên trong 16 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được làm bay hơi quay bằng MeOH (2x). Sau đó, dung dịch HCl/MeOH 3 M [25,2

ml, được pha chế bằng cách bổ sung AcCl (5,2 ml) vào dung dịch $\text{CHCl}_2/\text{MeOH}$ tỷ lệ 3/2 (20 ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó, khuấy ở rt trong 20 min] được bổ sung vào hỗn hợp, rồi được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong 24 h mà không khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 , nước, và nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxide thu được hợp chất 8I (118 mg, 0,211 mmol, hiệu suất 85%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_5$: 559,28, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 560,4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H) 6,72 (s, 1H), 6,53 - 6,51 (m, 2H), 4,32 (br. s, 1H), 3,72 - 3,42 (m, 13H), 3,33 (s, 3H), 3,10 - 2,70 (m, 6H), 2,08 - 1,81 (m, 7H), 1,30 - 1,26 (t, $J=7,6$, 7,6 Hz, 3H), 1,02 - 1,00 (m, 3H).

Ví dụ 8: Dung dịch chứa hợp chất 8I (70 mg, 0,13 mmol) trong THF (3,5 ml), được bổ sung dung dịch nước LiOH 1 N (0,75 ml, 0,75 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 24 h. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C , được trung hòa đến độ pH < 7 bằng dung dịch nước HCl 1 N, và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế *thông qua* RP-Prep. HPLC. Sản phẩm này được xử lý bằng CH_3CN (5 ml) và dung dịch nước HCl 1 N (0,3 ml) và cô. Quy trình này được lặp lại (2x) để thu được hợp chất ví dụ 8 (0,011 g, 0,018 mmol, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5$: 545,266, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 546,3. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,47 - 7,45 (d, $J=8,3$ Hz, 2H) 7,15 - 7,14 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,79 (br. s, 1H), 4,09 (br. s, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 5H), 3,60 - 3,51 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,79 - 2,69 (m, 4H), 2,31 (m, 1H), 2,17 - 2,13 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 4H), 1,25 - 1,22 (m, 6H). HPLC phân tích: RT = 5,8 min, HI: 97,0%. $h\text{GPR40 EC}_{50} = 1100$ nM.

Ví dụ 9

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic, HCl



9A. 5-etoxy-2-floanilin: Dung dịch chứa axit (5-etoxy-2-flophenyl) boronic (10,1 g, 55,0 mmol) trong MeOH (220 ml) được bổ sung dung dịch nước NH_4OH 14,8 M (18,6 ml, 275 mmol) và sau đó là oxit đồng (1,57 g, 11,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới không khí trong 7 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc/hexan (2:1). Nguyên liệu này được lọc qua CELITE® và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 9A (4,10 g, 26,4 mmol, hiệu suất 48%) dưới dạng dầu màu nâu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FNO}$: 155,17, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 156,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (dd, $J=10,9$, 8,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, $J=7,5$, 2,9 Hz, 1H), 6,20 (dt, $J=8,8$, 3,3 Hz, 1H), 3,94 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,68 (br. s, 2H), 1,37 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

9B. 1-benzyl-1,3-dimetyl-4-oxopiperidin-1-i, muối iodua: Dung dịch chứa 1-benzyl-3-metyl-piperidin-4-on (14,0 g, 68,9 mmol) trong axeton (68,9 ml) ở rt được bổ sung MeI (8,61 ml, 138 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm và sau đó, cô để thu được hợp chất 9B (24,0 g, 69,5 mmol, hiệu suất 101%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$: 218,15, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 219,2.

9C. 1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-metyl-piperidin-4-on: Dung dịch chứa hợp chất 9A (7,87 g, 50,7 mmol) trong EtOH (103 ml) được bổ sung K_2CO_3 (1,05 g, 7,61 mmol), hợp chất 9B (26,3 g, 76,0 mmol), và nước (46,6 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và được pha loãng bằng EtOAc/nước. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 9C (10,1 g, 40,3 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn qua đêm. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$: 251,13, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 252,2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (dd, $J=12,1$, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=7,5$, 2,9 Hz, 1H), 6,44 (dt, $J=8,8$, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,12 (td, $J=11,7$, 3,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 3H), 2,49 (dt, $J=14,1$, 3,3 Hz, 1H), 1,40 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).

9D. (3,4-*cis*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-etyl-piperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 9C (4,920 g, 19,58 mmol) trong THF (98 ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch L-Selectride 1 M (23,5 ml, 23,5 mmol) trong THF. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaOH 1 M (23,5 ml, 23,5 mmol) và

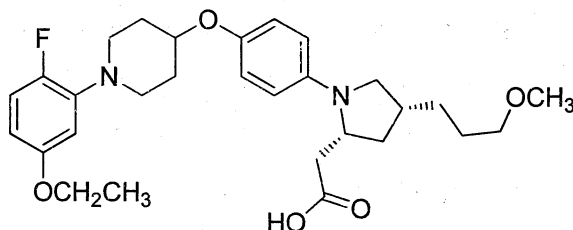
làm ấm đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch nước H₂O₂ 30% (7,4 ml, 72 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc/nước và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 9D (4,453 g, 17,58 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₄H₂₀FNO₂: 253,31, tìm ra [M+H] 254,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*=7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,37 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,97 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,90 (br. s, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,84 (dd, *J*=11,4, 9,8 Hz, 1H), 2,05 (dqt, *J*=10,1, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,50 (br. s, 1H), 1,38 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

9E. (3,4-*cis*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-metylpiperidin-4-ol, chất đồng phân 2: Hợp chất 9D (29,2 g, 115 mmol) được tinh chế bằng SFC không đối xứng để thu được hợp chất 9E dưới dạng chất đồng phân đơn. Hợp chất 9E, chất đồng phân 2 (13,5 g, 53,5 mmol, hiệu suất 47%) thu được dưới dạng dầu không màu sau khi cô. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₄H₁₈FNO₂: 251,13, tìm ra [M+H] 252,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*=7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,44 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,12 (td, *J*=11,7, 3,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 3H), 2,49 (dt, *J*=14,1, 3,3 Hz, 1H), 1,40 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

Hợp chất ví dụ 9 (chất rắn màu vàng, 29,3 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ hợp chất 9E và 5-iodopyridin-2-ol theo quy trình của ví dụ 2. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₀H₄₂FN₃O₆: 559,67, tìm ra [M+H] 560,2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 8,01 (br. s, 1H), 7,77 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,53 (br. s, 1H), 7,38 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=11,6, 9,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,01 - 4,83 (m, 1H), 4,05 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 3H), 3,72 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,45 (m, 5H), 3,40 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,09 - 2,93 (m, 1H), 2,74 (d, *J*=6,2 Hz, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 1,76 (quin, *J*=6,2 Hz, 2H), 1,37 (t, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,14 (d, *J*=5,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=7,3 Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 9,1 min, HI: 95,5%. *h*GPR40 EC₅₀ = 170 nM. *h*GPR40 IP1 EC₅₀ = 35 nM.

Ví dụ 10

Axit 2-((2*R*,4*R*)-1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropyl)pyrrolidin-2-yl)axetic, TFA



10A. (*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa (2*R*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (16,7 g, 59,7 mmol) trong CH₂Cl₂ (149 ml) được bổ sung TCCA (13,9 g, 59,7 mmol) tiếp theo bổ sung TEMPO (0,093 g, 0,60 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 15 min. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa, dung dịch nước HCl 0,1 M, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô. Chất này được lọc qua nút silicagel để thu được hợp chất 10A (12,6 g, 45,3 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được hóa rắn khi để yên thành chất rắn màu vàng nhạt. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₄H₁₅NO₅: 277,27, tìm ra [M+H] 278,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 5,19 - 5,08 (m, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 4,07 - 3,88 (m, 2H), 3,81 - 3,56 (m, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,61 (dd, *J*=18,8, 2,6 Hz, 1H).

10B. (*R*)-7-benzyl 8-metyl 1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan-7,8-dicarboxylat: Hợp chất 10A (12,6 g, 45,3 mmol) và etan-1,2-diol (2,5 ml, 45 mmol) được hòa tan trong toluen (450 ml). TsOH (1,01 g, 5,89 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt, được rót vào nước đá, chiết bằng EtOAc (3x), rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 10B (8,58 g, 26,7 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng dầu màu vàng xám, dầu này hóa rắn khi để yên. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₆H₁₉NO₆: 321,33, tìm ra [M+H] 322,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,27 (m, 5H), 5,25 - 4,99 (m, 2H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 4H), 3,82 - 3,53 (m, 5H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H).

10C. (*S*)-2-(7-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan-8-yl)axetonitril: Hợp chất 10C được điều chế từ hợp chất 10B và 3C theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với

$C_{27}H_{32}FN_3O_4$: 481,56, tìm ra $[M+H]$ 482,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 - 6,87 (m, 3H), 6,53 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,51 - 6,45 (m, 2H), 6,40 (dt, $J=8,8$, 3,2 Hz, 1H), 4,29 (tt, $J=7,4$, 3,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 4H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 2,94 (ddd, $J=11,8$, 8,3, 3,3 Hz, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,46 (dd, $J=13,3$, 8,1 Hz, 1H), 2,22 (dd, $J=13,2$, 1,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,39 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

10D. (S)-2-(1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-oxopyrrolidin-2-yl)axetonitril: Dung dịch chứa hợp chất 10C (1,36 g, 2,82 mmol) trong axeton (39 ml) và nước (17 ml) (được thổi khí agon trong 10 min) được bổ sung TsOH (2,14 g, 11,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ $56^\circ C$ trong 30 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và được pha loãng bằng EtOAc/nước. Dung dịch nước K_2HPO_4 1,5 M được bổ sung vào để bazơ hóa hỗn hợp phản ứng và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Hợp chất 10D (1,16 g, 2,66 mmol, hiệu suất 94%) được tách ra dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{25}H_{28}FN_3O_3$: 437,51, tìm ra $[M+H]$ 438,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,91 (dd, $J=12,1$, 8,8 Hz, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 2H), 6,54 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,40 (dt, $J=8,8$, 3,1 Hz, 1H), 4,58 (tt, $J=8,0$, 2,9 Hz, 1H), 4,34 (tt, $J=7,4$, 3,7 Hz, 1H), 3,98 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 3,05 (dd, $J=18,6$, 8,5 Hz, 1H), 2,96 (ddd, $J=11,9$, 8,1, 3,3 Hz, 2H), 2,72 (ddd, $J=17,6$, 12,3, 2,5 Hz, 2H), 2,57 (dd, $J=16,8$, 7,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,40 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

10E. (S)-5-(xyanometyl)-1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl triflometansulfonat: Dung dịch NaHMDS 1 M (0,75 ml, 0,75 mmol) trong THF (3,4 ml) ở nhiệt độ $-78^\circ C$ được bổ sung dung dịch chứa hợp chất 10D (0,300 g, 0,686 mmol) trong THF (3,4 ml) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 min và sau đó, dung dịch chứa 1,1,1-triflo-*N*-phenyl-*N*-(triflometyl)sulfonyl metansulfonamit (0,294 g, 0,823 mmol) trong THF (3,4 ml) được bổ sung vào theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ $-78^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước K_2HPO_4 1,5 M và chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa

bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 10E (0,309 g, 0,543 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 569,57, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 570,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 - 6,86 (m, 3H), 6,58 - 6,49 (m, 3H), 6,40 (dt, $J=8,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,93 (q, $J=1.8$ Hz, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,53 (ddd, $J=13,3, 6,7, 1,9$ Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J=11,8, 8,2, 3,3$ Hz, 2H), 2,82 - 2,78 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,40 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

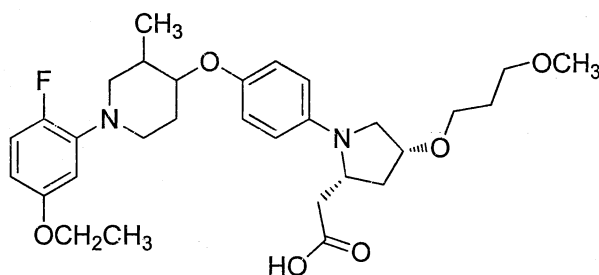
10F: (*S,E*)-2-(1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl)axetonitril: Dung dịch chứa hợp chất 10E (0,035 g, 0,062 mmol), và (*E*)-2-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,013 ml, 0,062 mmol) trong dioxan (0,63 ml) được bổ sung dung dịch chứa Na_2CO_3 (0,016 g, 0,16 mmol) trong nước (0,063 ml). Hỗn hợp phản ứng này được thổi khí argon trong 10 min và sau đó, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,4 mg, 1,2 μmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun bằng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 3 min. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc/nước và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 10F (0,011 g, 0,023 mmol, hiệu suất 37%). Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$: 491,60, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 492,2. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,57 - 6,52 (m, 3H), 6,48 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 6,40 (dt, $J=8,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,80 (dt, $J=16,0, 5,6$ Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,49 (ddd, $J=12,9, 5,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,29 (tt, $J=7,4, 3,7$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,98 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J=11,8, 8,2, 3,2$ Hz, 2H), 2,81 (dd, $J=16,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J=16,6, 7,0$ Hz, 1H), 2,10 (tdd, $J=7,5, 3,6, 1,8$ Hz, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 10: Dung dịch chứa hợp chất 10E (0,011 g, 0,023 mmol) trong MeOH (2 ml) và EtOAc (2 ml) được bổ sung dung dịch Pd/C 10% (2,4 mg, 2,3 μmol). Hỗn hợp phản ứng này được thổi khí argon (3x) và sau đó, khí H_2 (3x) và được khuấy dưới khí H_2 (1 atm (101,325 kPa)) ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô để thu được hợp chất 9G (0,0100 g, 0,020 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu màu vàng xám. Nguyên liệu thô được hòa tan trong EtOH (0,28 ml) và dung dịch nước KOH 6 M (0,092 ml, 0,55 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này được đậy kín và gia nhiệt

ở nhiệt độ 120°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được hoà tan lại trong EtOAc. Dung dịch này được axit hóa đến độ pH=2 bằng dung dịch nước HCl 1 N và sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-Prep. HPLC. Các phân đoạn HPLC được làm bay hơi quay để loại bỏ CH₃CN và sau đó, lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄) và cô. Cặn được hòa tan trong CH₃CN và 0,5 ml dung dịch nước HCl 3 N được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được cô và quy trình được lặp lại (2x). Lớp nước được đông khô qua đêm để thu được hợp chất ví dụ 10 (0,0044 g, 6,7 μmol, hiệu suất 24%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₃₉FN₂O₅: 514,63, tìm ra [M+H]⁺ 515,3. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7,41 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,00 (dd, *J*=12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J*=7,2, 3,0 Hz, 1H), 6,52 (dt, *J*=8,9, 3,3 Hz, 1H), 4,58 (br. s, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,02 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,67 (d, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,05 (ddd, *J*=12,0, 8,5, 3,2 Hz, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,72 - 2,57 (m, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 4H), 1,36 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 7,1 min, HI: 95,1%. *h*GPR40 EC₅₀ = 380 nM. *h*GPR40 IP1 EC₅₀ = 47 nM.

Ví dụ 11

Axit 2-((2*R*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)pyrrolidin-2-yl)axetic, HCl



11A. (2*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat: Axit (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylic (6,98 g, 30,2 mmol) được hòa tan trong THF khan (123 ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C. Sau đó, 4-metylmorpholin (3,5 ml, 32 mmol) và isobutyl clorofomat (4,2 ml, 32 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 45 min. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được bổ sung vào theo từng giọt vào dung dịch chứa NaBH₄ (2,28 g, 60,4 mmol) trong nước (16 ml) đã được làm lạnh xuống

nhệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h và làm ấm dần đến nhiệt độ rt. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl và sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 11A (5,98 g, 27,5 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn thành chất rắn màu trắng khi để yên. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₀H₁₉NO₄: 217,26, tìm ra [M+H] 218,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,35 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,67 - 3,33 (m, 3H), 2,44 - 2,24 (m, 1H), 2,07 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 9H).

11B. (2*R*,4*R*)-*tert*-butyl 2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 11A (3,00 g, 13,8 mmol) trong DMF (69 ml) được bổ sung TBDPS-Cl (3,9 ml, 15 mmol) và imidazol (1,41 g, 20,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước (5x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 11B (2,58 g, 5,66 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₆H₃₇NO₄Si: 455,66, tìm ra [M+H] 456,1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 4,78 (d, *J*=11,0 Hz, 0.5H), 4,50 (d, *J*=10,2 Hz, 0.5H), 4,37 - 4,20 (m, 1.5H), 4,01 (br. s, 1H), 3,89 (d, *J*=9,4 Hz, 0.5H), 3,62 - 3,42 (m, 3H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (s, 4.5H), 1,29 (s, 4.5H), 1,08 (s, 9H).

11C. (2*R*,4*R*)-*tert*-butyl 2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-(3-metoxypoxy)pyrolidin-1-carboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 11B (0,098 g, 0,22 mmol) trong THF (2,2 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch NaH 60% (0,060 g, 1,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 min và sau đó, 1-bromo-3-metoxypentan (0,17 ml, 1,5 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước và được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 11C (0,028 g, 0,053 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₀H₄₅NO₅Si: 527,77, tìm ra [M+H] 528,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 - 7,60 (m, 4H), 7,46 - 7,30 (m, 6H), 3,99 (br. s, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,71 -

3,59 (m, 2H), 3,52 - 3,36 (m, 4H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,49 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,25 (m, 9H), 1,06 (s, 9H).

11D. (2*R*,4*R*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)-4-(3-metoxypoxy) pyrrolidin-1-carboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 11C (0,367 g, 0,696 mmol) trong THF (3,5 ml) ở rt được bổ sung dung dịch TBAF 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc/nước và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 11D (0,187 g, 0,647 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₄H₂₇NO₅: 289,37, tìm ra [M+H] 290,1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,43 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,82 (quin, *J*=6,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

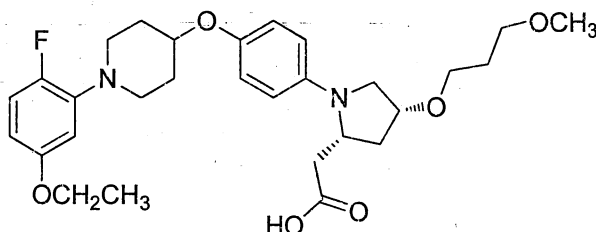
11E. ((2*R*,4*R*)-4-(3-metoxypoxy)pyrrolidin-2-yl)metanol, HCl: Dung dịch HCl 4 N (1,00 ml, 4,00 mmol) trong dioxan được bổ sung vào hợp chất 11D (0,079 g, 0,27 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được làm bay hơi quay bằng MeOH (2x) để thu được hợp chất 11E (0,062 g, 0,27 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₉H₁₉NO₃: 189,25, tìm ra [M+H] 190,0.

11F. (3,4-*trans*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-4-(4-iodophenoxy)-3-metylpiperidin: Dung dịch chứa hợp chất 9E (0,511 g, 2,02 mmol), 4-iodophenol (0,577 g, 2,62 mmol), và Bu₃P (0,80 ml, 3,2 mmol) trong toluen (25 ml) được bổ sung ADDP (0,815 g, 3,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được siêu âm trong 99 min. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hexan, được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 11F (0,643 g, 1,41 mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₀H₂₃FINO₂: 455,31, tìm ra [M+H] 456,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 - 7,49 (m, 2H), 6,91 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 2H), 6,50 (dd, *J*=7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,40 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,89 (td, *J*=9,0, 4,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 2,81 (td, *J*=11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J*=12,1, 9,6 Hz, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,40 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Hợp chất ví dụ 11 (chất rắn màu be, 25 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ hợp chất 11E và 11F theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{41}FN_2O_6$: 544,66, tìm ra $[M+H]^+$ 545,3. 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7,80 (br. s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J=12,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,92 (dt, $J=9,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,33 (td, $J=9,8, 4,7$ Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 4,03 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,83 (dd, $J=12,4, 3,3$ Hz, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,51 (tq, $J=6,3, 3,0$ Hz, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,37 (t, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,78 (dt, $J=13,4, 6,6$ Hz, 2H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,77 (quin, $J=6,3$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 10,5 min, HI: 97,3%. $hGPR40$ EC_{50} = 100 nM. $hGPR40$ IP1 EC_{50} = 16 nM.

Ví dụ 12

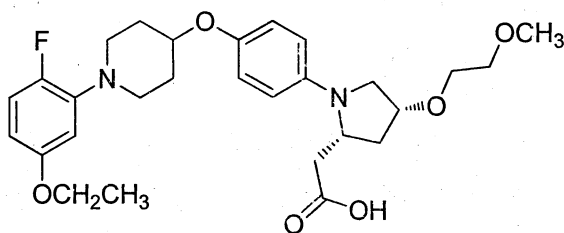
Axit 2-((2*R*,4*R*)-1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypoxy)pyrrolidin-2-yl)axetic, HCO_2H



Hợp chất ví dụ 12 (9,5 mg) được điều chế từ hợp chất 11E và 3C theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{29}H_{39}FN_2O_6$: 530,63, tìm ra $[M+H]^+$ 531,2. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,00 (dd, $J=12,0, 9,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,47 - 6,43 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,41 - 3,22 (m, 6H), 3,21 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,62 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J=15,0, 10,6$ Hz, 1H), 2,14 (dt, $J=13,4, 6,6$ Hz, 1H), 2,04 - 1,95 (m, $J=13,2$ Hz, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 4H), 1,29 (t, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC phân tích (phương pháp Acquity): RT = 1,8 min, HI: 98,3%. $hGPR40$ EC_{50} = 160 nM. $hGPR40$ IP1 EC_{50} = 39 nM.

Ví dụ 13

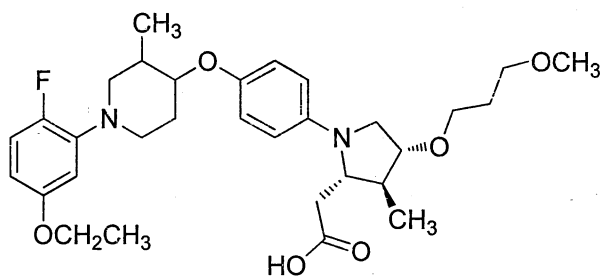
Axit 2-((2*R*,4*R*)-1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(2-metoxyetoxy)pyrrolidin-2-yl)axetic, TFA



Hợp chất ví dụ 13 (dầu màu vàng, 13,6 mg) được điều chế từ 1-bromo-2-metoxyetan và hợp chất 3C theo quy trình của ví dụ 11. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{28}H_{37}FN_2O_6$: 516,26, tìm ra $[M+H]^+$ 517,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (dd, $J=8,8, 12,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,56 - 6,44 (m, 4H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,19 (t, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,97 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 3H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,30 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC phân tích (12 min gradien, 15 min ngừng): RT = 10,1 min, HI: 98,0%. $hGPR40$ EC_{50} = 1000 nM.

Ví dụ 14

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-metylpyrrolidin-2-yl)axetic, HCl

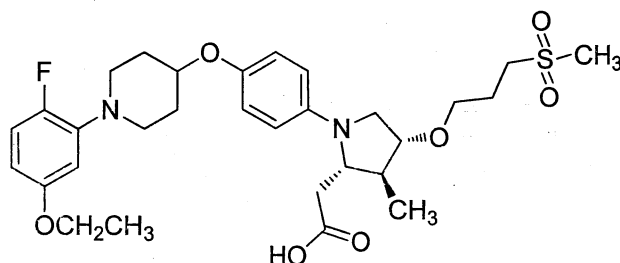


Hợp chất ví dụ 14 (chất rắn màu nâu vàng, 38,0 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ hợp chất 11F theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{31}H_{43}FN_2O_6$: 558,68, tìm ra $[M+H]^+$ 559,2. 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 8,04 (dd, $J=6,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J=12,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,02 (dt, $J=9,2, 3,4$ Hz, 1H), 4,41 (td, $J=10,2, 4,1$ Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 3H), 3,93 (dt, $J=11,3, 5,6$ Hz, 1H), 3,87 (td, $J=12,4, 2,6$ Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,72 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 3H), 3,43 (td, $J=6,3, 1,1$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,81 (dd, $J=17,3, 5,5$ Hz, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 1,77

(quin, $J=6,3$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 11,2 min, HI: 95,8%. $hGPR40$ EC_{50} = 51 nM. $hGPR40$ IP1 EC_{50} = 7 nM.

Ví dụ 16

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-((1-(5-etoxy-2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)-3-metyl-4-(3-(metylsulfonyl)propoxy)pyrolidin-2-yl)axetic



16A. 3-(metylthio)propyl 4-metylbenzensulfonat: Dung dịch chứa 3-(metylthio)propan-1-ol (0,97 ml, 9,4 mmol), NEt_3 (2,0 ml, 14 mmol), và N,N,N',N' -tetrametyl-1,6-hexandiamin (0,20 ml, 0,94 mmol) trong toluen (9,4 ml) làm lạnh xuống nhiệt độ $0^\circ C$. Dung dịch chứa $TsCl$ (2,69 g, 14,1 mmol) trong toluen (9,4 ml) được bổ sung vào theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 16A (2,17 g, 8,31 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{11}H_{16}O_3S_2$: 260,37, tìm ra $[M+H]$ 261,0.

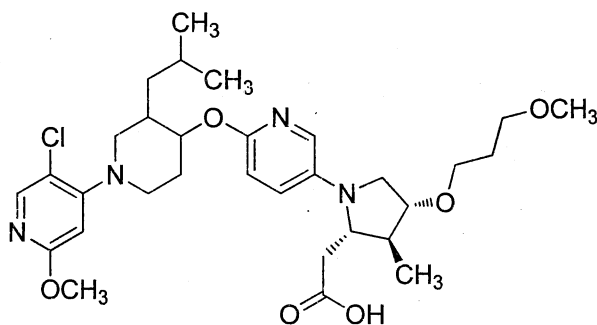
16B. 3-(metylsulfonyl)propyl 4-metylbenzensulfonat: Dung dịch chứa hợp chất 16A (2,16 g, 8,31 mmol) trong MeOH (44 ml) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ $0^\circ C$ được bổ sung dung dịch chứa OXONE® (10,2 g, 16,6 mmol) trong nước (44 ml). Bể đá được để cho ấm dần đến rt và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 h. MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô để thu được hợp chất 16B (2,39 g, 8,17 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{11}H_{16}O_5S_2$: 292,37, tìm ra $[M+H]$ 293,0.

Hợp chất ví dụ 16 (8,4 mg) được điều chế từ hợp chất 16B và 3C theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{41}FN_2O_7S$: 592,72, tìm ra

[M+H]⁺ 593,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (t, *J*=10,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 6,56 - 6,50 (m, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 3H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,75 (br. s, 1H), 3,60 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 3,54 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,24 (br. s, 2H), 3,14 (br. s, 2H), 2,97 (br. s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,61 (d, *J*=15,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, *J*=8,3 Hz, 2H), 1,32 - 1,26 (m, 3H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 1,7 min, HI: 100%. *h*GPR40 EC₅₀ = 980 nM.

Ví dụ 18, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2

Axit 2-(((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-isobutylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic



18A. Ethyl 1-benzyl-3-isobutyl-4-oxopiperidin-3-carboxylat: Dung dịch chứa ethyl 1-benzyl-4-oxopiperidin-3-carboxylat, HCl (9,27 g, 31,1 mmol) trong *i*-PrOH (31 ml) được bổ sung KOtBu (72 ml, 72 mmol) (1 M trong *i*-PrOH) và 1-iodo-2-metylpropan (5,4 ml, 47 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 20 min và sau đó, ở nhiệt độ 75°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống rt và được rót vào dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 18A (4,70 g, 14,8 mmol, hiệu suất 48%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₉H₂₇NO₃: 317,42, tìm ra [M+H]⁺ 318,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,29 (m, 4H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (dd, *J*=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 2,23 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (dd, *J*=13,9, 5,9 Hz, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 4H), 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

18B. 1-benzyl-3-isobutylpiperidin-4-on: Bình chứa hợp chất 18A (4,70 g, 14,8 mmol) được bổ sung dung dịch nước HCl 6 M (49 ml, 300 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và được rót vào dung dịch NaOH/nước đá 5 N và dung dịch NaOH 5 N bổ sung được thêm vào cho đến khi độ pH ~8. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 18B (2,11 g, 8,60 mmol, hiệu suất 58%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₆H₂₃NO: 245,36, tìm ra [M+H] 246,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 2H), 2,63 - 2,46 (m, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,23 (dd, *J*=11,1, 9,4 Hz, 1H), 1,72 (ddd, *J*=13,9, 7,9, 6,2 Hz, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,09 (dt, *J*=13,8, 6,8 Hz, 1H), 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,84 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

18C. (3,4-*cis*)-1-benzyl-3-isobutylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 18B (1,51 g, 6,15 mmol) trong THF (31 ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch L-Selectride 1 M (9,2 ml, 9,2 mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 h và sau đó, làm ngừng bằng dung dịch nước NaOH 1 M (9,2 ml, 9,2 mmol) và làm ấm đến rt. Dung dịch nước H₂O₂ 30% (9,4 ml, 92 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc/nước và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 18C (0,66 g, 2,7 mmol, hiệu suất 43%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₆H₂₅NO: 247,38, tìm ra [M+H] 248,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 3,87 (br. s., 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,55 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,47 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,10 (t, *J*=10,7 Hz, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 6H).

18D. (3,4-*cis*)-3-isobutylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 18C (0,66 g, 2,7 mmol) trong MeOH (18 ml) được bổ sung Pd/C 10% (0,142 g, 0,133 mmol). Hỗn hợp này được hút chân không và được thổi khí H₂ (3x) và sau đó, được khuấy dưới bầu khí H₂ trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua CELITE® và cô để thu được hợp chất 18D (0,39 g, 2,480 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu

trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_9H_{19}NO$: 157,25, tìm ra $[M+H]$ 158,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (q, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,77 (dt, $J=12,2, 4,1$ Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 1,76 (br. s., 2H), 1,74 - 1,67 (m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,24 - 1,08 (m, 2H), 0,89 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).

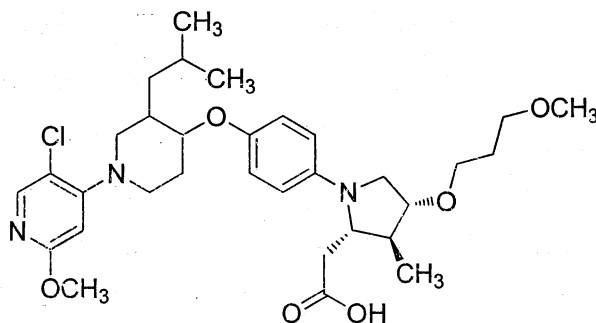
18E. (3,4-*cis*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-isobutylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 18D (320 mg, 2,04 mmol) và K_2CO_3 (1130 mg, 8,14 mmol) trong DMSO (4,1 ml) được bổ sung hợp chất 1J (475 mg, 2,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 1 h và sau đó, ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxid để thu được hợp chất 18E (493 mg, 1,65 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{15}H_{23}ClN_2O_2$: 298,81, tìm ra $[M+H]$ 299,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,97 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,19 (ddd, $J=11,9, 3,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,06 (td, $J=11,8, 3,1$ Hz, 1H), 2,77 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,70 (br. s., 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,23 - 1,18 (m, 2H), 0,91 (d, $J=4,0$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=4,2$ Hz, 3H).

Hợp chất ví dụ 18, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 được điều chế từ hợp chất 18E theo quy trình của ví dụ 2 tiếp theo là SFC không đối xứng để tách hai chất đồng phân này. Hợp chất ví dụ 18, chất đồng phân 1 (19,4 mg). Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{31}H_{45}ClN_4O_6$: 605,17, tìm ra $[M+]$ 605,30. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,02 (s, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,04 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (br. s., 1H), 3,66 - 3,54 (m, 3H), 3,51 - 3,37 (m, 6H), 3,21 (s, 3H), 2,99 - 2,83 (m, 2H), 2,58 (d, $J=15,1$ Hz, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,17 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,78 - 1,50 (m, 4H), 1,39 (t, $J=10,9$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 1,00 - 0,77 (m, 9H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 1,9 min, HI: 97,4%. $hGPR40$ EC_{50} = 1300 nM. Hợp chất ví dụ 18, chất đồng phân 2 (19,2 mg). Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{31}H_{45}ClN_4O_6$: 605,17, tìm ra $[M+]$ 605,30. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,02 (s, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 1H), 7,11 - 6,96 (m, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,83 - 4,58 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 4H), 3,41 - 3,30 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 1H),

1,21 - 1,06 (m, 1H), 1,01 - 0,69 (m, 9H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 1,9 min, HI: 97,7%. $hGPR40$ EC₅₀ = 290 nM.

Hợp chất ví dụ 19, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2

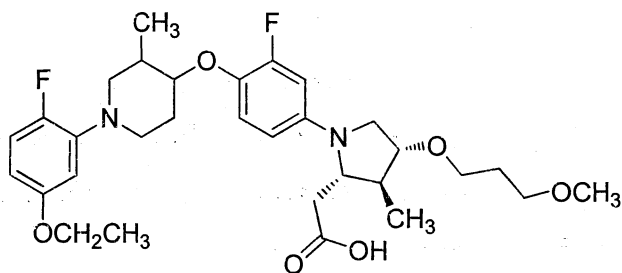
Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-isobutylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)acetic



Hợp chất ví dụ 19, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 được điều chế từ 4-iodophenol theo quy trình của ví dụ 18. Hợp chất ví dụ 19, chất đồng phân 1 (12,6 mg). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₂H₄₆ClN₃O₆: 604,18, tìm ra [M⁺] 604,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 6,87 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,47 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (br. s., 1H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,50 - 3,44 (m, 3H), 3,34 - 3,25 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,26 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,77 - 1,55 (m, 4H), 1,50 (t, *J*=10,6 Hz, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 0,93 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 6H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 2,2 min, HI: 94,3%. $hGPR40$ EC₅₀ = 1500 nM. Hợp chất ví dụ 19, chất đồng phân 2 (12,9 mg). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₂H₄₆ClN₃O₆: 604,18, tìm ra [M⁺] 604,4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 6,87 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,47 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 6H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 3H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,88 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 1,77 - 1,55 (m, 4H), 1,49 (t, *J*=10,9 Hz, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 0,93 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 6H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 2,2 min, HI: 96,6%. $hGPR40$ EC₅₀ = 230 nM.

Ví dụ 20

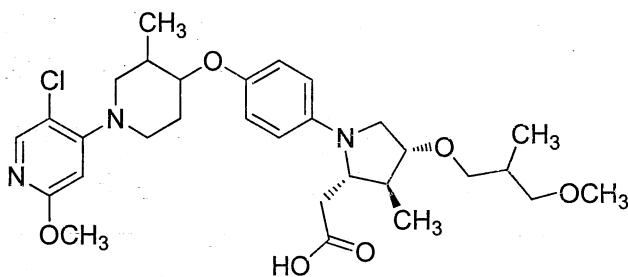
Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-etoxy-2-flophenyl)-3-metylpiiperidin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)-4-(3-metoxypopoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic



Ví dụ 20 (chất rắn màu trắng, 43 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ 2-flo-4-iodophenol theo quy trình của ví dụ 14. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{31}H_{42}F_2N_2O_6$: 576,67, tìm ra $[M+H]$ 577,3. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,97 - 6,83 (m, 2H), 6,47 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,40 - 6,30 (m, 2H), 6,27 (dd, $J=8,8$, 1,8 Hz, 1H), 3,94 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,73 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 3,62 (td, $J=9,1$, 4,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,34 (m, 9H), 3,28 (s, 3H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,67 (td, $J=11,6$, 2,5 Hz, 1H), 2,49 (dd, $J=12,1$, 9,9 Hz, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,35 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC phân tích (ZORBAX®, bắt đầu 0% B): RT = 8,5 min, HI: 100%. $hGPR40$ EC_{50} = 110 nM.

Hợp chất ví dụ 21, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypopoxy)-3-metylpyrolidin-2-yl)axetic

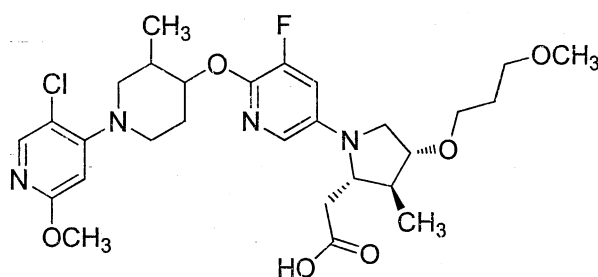


Hợp chất ví dụ 21 được điều chế từ 3-bromo-2-metylprop-1-en theo quy trình của ví dụ 1. Hai chất đồng phân được tách ra bằng SFC không đối xứng. Hợp chất ví dụ 21, chất đồng phân 1 (27,4 mg). Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{42}ClN_3O_6$: 576,12, tìm ra $[M+]$ 576,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (br. s., 1H), 6,88 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,40 (br. s., 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,80 (br. s., 3H), 3,70 (br. s., 1H), 3,59 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 3,35 - 3,22

(m, 7H), 3,20 (br. s., 3H), 3,17 (br. s., 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,27 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 1,04 (d, $J=5,8$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J=6,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 2,0 min, HI: 94,6%. $hGPR40$ EC₅₀ = 120 nM. Chất đồng phân thứ hai được tinh chế lại bằng RP-Prep. HPLC để thu được hợp chất ví dụ 21, chất đồng phân 2, TFA (26,8 mg). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576,12, tìm ra [M+] 576,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (br. s., 1H), 6,88 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 6,40 (br. s., 1H), 3,86 (br. s., 1H), 3,80 (br. s., 3H), 3,71 (br. s., 1H), 3,43 - 3,23 (m, 8H), 3,21 (br. s., 3H), 3,17 (br. s., 1H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 3H), 2,26 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J=4,7$ Hz, 2H), 1,58 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J=6,1$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J=5,0$ Hz, 3H). HPLC phân tích (Acquity): RT = 2,0 min, HI: 94,6%. $hGPR40$ EC₅₀ = 100 nM.

Ví dụ 22

Axit 2-(((3,4-*trans*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-flopyridin-3-yl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl) axetic



22A. 2-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-3-flo-5-iodopyridin: Dung dịch chứa hợp chất 1P, chất đồng phân 1 (410 mg, 1,60 mmol) trong DMF (7 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch NaH 60% (96 mg, 2,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 min và sau đó, được làm ấm đến rt trong 20 min. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại xuống nhiệt độ 0°C và 2,3-diflo-5-iodopyridin (385 mg, 1,60 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy trong 105 min. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và làm ngừng bằng dung dịch

nước NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được phân bổ giữa EtOAc/nước. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2x). Phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 22A (532 mg, 1,11 mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu be. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₇H₁₈ClFIN₃O₂: 477,70, tìm ra [M+H] 478,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,91 (td, *J*=9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,68 (dd, *J*=12,3, 9,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

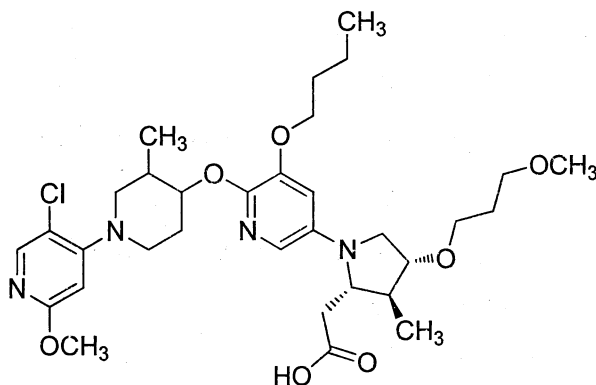
22B. ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-flopyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)metanol và ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(5-butoxy-6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)metanol: Lọ chịu áp chứa hợp chất 22A (72,8 mg, 0,153 mmol) được bổ sung hợp chất 1H (31 mg, 0,15 mmol), CuI (5,8 mg, 0,031 mmol) và NaOH (18,3 mg, 0,458 mmol), và *n*-BuOH (1 ml). Huyền phù thu được được sục bằng khí agon trong 2 min, được đậy kín, và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt, được pha loãng bằng nước, và chiết bằng CH₂Cl₂ (3x). Phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silic dioxit để thu được ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-flopyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)metanol (54 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 54%) và ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(5-butoxy-6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)metanol (~13%) dưới dạng hỗn hợp không tách được. ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-flopyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)metanol. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₇H₃₈ClFN₄O₅: 553,07, tìm ra [M+] 553,3. ((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(5-butoxy-6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)metanol. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₁H₄₇ClN₄O₆: 606,32, tìm ra [M+H] 607,3.

Hợp chất ví dụ 22 (chất rắn màu trắng nhò, 22,1 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ hỗn hợp không tách được chứa hợp chất 22B theo quy trình

của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{28}H_{38}ClFN_4O_6$: 581,08, tìm ra $[M^+]$ 581,3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 7,28 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J=12,3$, 2,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,76 (td, $J=9,1$, 4,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (br. s., 1H), 3,73 (dd, $J=8,3$, 5,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 2,94 (t, $J=10,5$ Hz, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,45 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 3H), 1,07 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích (ZORBAX®, bắt đầu 50% B): RT = 7,3 min, HI: 96,3%. $hGPR40$ EC_{50} = 89 nM.

Ví dụ 23

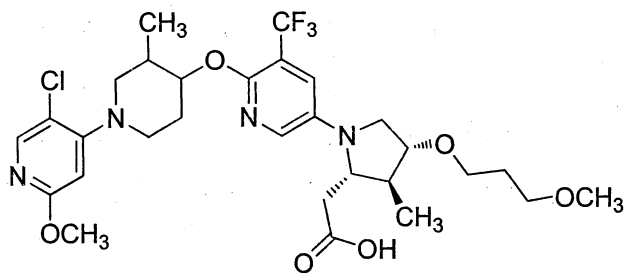
Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(5-butoxy-6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic, TFA



Hợp chất ví dụ 23 (chất rắn màu xám, 2,6 mg) tách được dưới dạng sản phẩm phụ là chất đồng phân đơn trong quá trình điều chế hợp chất ví dụ 22. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{32}H_{47}ClN_4O_7$: 635,19, tìm ra $[M^+]$ 635,4. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,30 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 1H), 4,09 (br. s., 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 - 3,64 (m, 3H), 3,61 - 3,43 (m, 5H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (br. s., 1H), 3,23 - 3,02 (m, 1H), 2,99 - 2,68 (m, 2H), 2,61 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,16 (m, 2H), 2,02 - 1,70 (m, 7H), 1,58 - 1,42 (m, 2H), 1,13 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,05 - 0,97 (m, 6H). HPLC phân tích (ZORBAX®, bắt đầu 50% B): RT = 8,0 min, HI: 93,5%. $hGPR40$ EC_{50} = 110 nM.

Ví dụ 24

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)acetic



24A. (3,4-*trans*)-1-benzyl-3-methylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa 1-benzyl-3-methylpiperidin-4-on (27,0 g, 133 mmol) trong MeOH (80 ml) và nước (200 ml) được bổ sung axit phosphoric (10,0 ml, 146 mmol) ở nhiệt độ -10°C. NaBH₄ (10,1 g, 266 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này theo từng phần trong khoảng thời gian 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần đến nhiệt độ rt và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 10% (5 ml). Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (3 x 150 ml). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và cô để thu được hợp chất 24A (27,3 g, 133 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng gồm màu nâu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₃H₁₉NO: 205,30, tìm ra [M+H]⁺ 206,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,03 (td, *J*=11,8, 2,5 Hz, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,37 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 0,96 (d, *J*=6,0 Hz, 3H).

24B. (3,4-*trans*)-1-benzyl-3-methylpiperidin-4-ol, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2: Hợp chất 24A (37,0 g, 180 mmol) tinh chế bằng SFC không đối xứng để thu được hợp chất 24B, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 dưới dạng dầu màu nâu. Hợp chất 24B, chất đồng phân 1 (16,0 g, 78,0 mmol, hiệu suất 43%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₃H₁₉NO: 205,30, tìm ra [M+H]⁺ 206,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,15 (br. s., 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,79 (dt, *J*=11,0, 3,0 Hz, 1H), 2,03 (td, *J*=11,8, 2,5 Hz, 1H), 1,90 (ddt, *J*=12,5, 4,5, 3,0 Hz, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,38 (br. s., 1H), 0,96 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). Hợp chất 24B, chất đồng phân 2 (14,0 g, 68,2 mmol, hiệu suất 38%). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₁₃H₁₉NO: 205,30, tìm ra [M+H]⁺ 206,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,14 (td, *J*=9,9, 4,8 Hz, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,79 (dt, *J*=10,9,

2,8 Hz, 1H), 2,03 (td, $J=11,8, 2,5$ Hz, 1H), 1,90 (ddt, $J=12,4, 4,8, 2,9$ Hz, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 3H), 0,95 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

24C. (3,4-*trans*)-3-metylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 24B, chất đồng phân 2 (14,0 g, 68,2 mmol) trong MeOH (150 ml) được bổ sung Pd/C 10% (3,63 g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt dưới khí H_2 (1 atm (101,325 kPa)) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua CELITE® và phần dịch lọc được cô để thu được hợp chất 24C (7,50 g, 65,1 mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,21 (td, $J=10,1, 4,4$ Hz, 1H), 3,09 (ddt, $J=12,6, 4,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J=12,7, 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 2,62 (td, $J=12,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 2H), 0,97 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

24D. (3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-ol: Dung dịch chứa hợp chất 24C (7,50 g, 65,1 mmol) trong DMSO (50 ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$ được bổ sung K_2CO_3 (14 g, 98 mmol). Sau khi khuấy trong 15 min, hợp chất 1J (14,5 g, 65,1 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ $110^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ rt và chiết bằng EtOAc (3 x 100 ml). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 24D (13,2 g, 51,4 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu màu nâu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$: 256,73, tìm ra $[M+H]$ 257,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,49 (ddd, $J=12,3, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,34 (tt, $J=9,7, 4,8$ Hz, 1H), 2,76 (td, $J=11,8, 2,5$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J=12,0, 10,5$ Hz, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,49 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

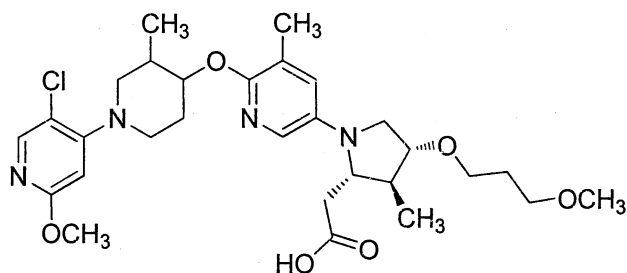
24E. 2-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-4-yl)oxy)-5-iodo-3-(triflometyl)pyridin: Dung dịch chứa hợp chất 24D (220 mg, 0,857 mmol) trong DMF (4 ml) ở rt được bổ sung NaH 60% (103 mg, 2,57 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 min. 2-clo-5-iodo-3-(triflometyl)pyridin (277 mg, 0,900 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ $120^\circ C$ trong 12 h. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 25 ml). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (3x) và nước muối, làm khô ($Na_2S_2O_4$), và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế *thông qua* sắc ký silic dioxit thu được hợp chất 24E (260 mg, 0,493 mmol, hiệu

suất 58%) dưới dạng dầu màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{18}H_{18}ClF_3IN_3O_2$: 527,71, tìm ra $[M+H]$ 528,2. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,56 - 8,43 (m, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,98 (td, $J=9,0$, 4,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (dt, $J=12,2$, 1,9 Hz, 2H), 2,95 (ddd, $J=12,6$, 10,3, 2,9 Hz, 1H), 2,69 (dd, $J=12,3$, 9,2 Hz, 1H), 2,32 (dtd, $J=12,7$, 4,6, 3,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Hợp chất ví dụ 24 (chất rắn màu trắng, 14 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ hợp chất 24E theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{29}H_{38}ClF_3N_4O_6$: 631,08, tìm ra $[M+H]$ 631,3. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,84 (td, $J=8,8$, 4,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (br. s., 2H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 7H), 3,29 (s, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,76 (br. s., 2H), 2,66 (dd, $J=12,2$, 9,4 Hz, 1H), 2,45 (q, $J=6,2$ Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,04 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 12,5 min, HI: 95,4%. $hGPR40$ EC_{50} = 65 nM.

Ví dụ 25

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-methylpyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic

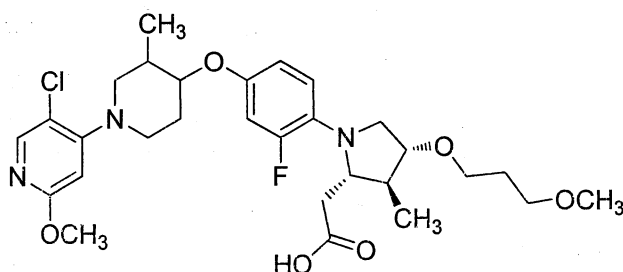


Hợp chất ví dụ 25 (dầu màu vàng, 5 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ 2-clo-5-iodo-3-methylpyridin theo quy trình của ví dụ 24. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{29}H_{41}ClN_4O_6$: 577,11, tìm ra $[M+]$ 577,4. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,93 (s, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 6,89 (br. s., 1H), 6,28 (s, 1H), 4,74 (td, $J=9,0$, 4,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,65 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 9H), 3,28 (s, 3H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 2,64 (dd, $J=12,2$, 9,6 Hz, 1H), 2,36 (br. s., 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,86 - 1,66 (m,

3H), 1,06 - 0,97 (m, 6H). HPLC phân tích (ZORBAX®, bắt đầu 0% B): RT = 8,6 min, HI: 95,6%. $hGPR40$ EC₅₀ = 300 nM.

Ví dụ 26

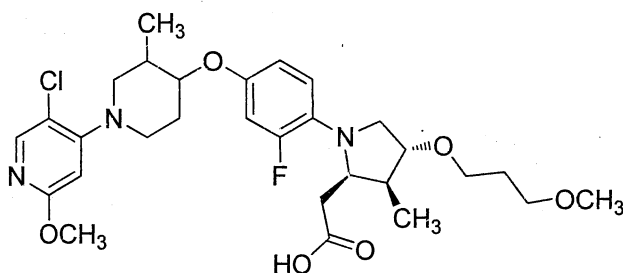
Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-2-flophenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)axetic



Hợp chất ví dụ 26 (dầu không màu, 25 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ 3-flo-4-iodophenol theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₉H₃₉ClFN₃O₆: 580,09, tìm ra [M⁺] 580,4. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,96 (s, 1H), 6,99 (t, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,93 (td, *J*=8,8, 4,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 - 3,64 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 5H), 3,47 - 3,42 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,24 (dd, *J*=10,5, 6,6 Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,65 (dd, *J*=12,4, 9,4 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J*=16,8, 5,5 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J*=16,8, 2,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,18 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 11,4 min, HI: 99,0%. $hGPR40$ EC₅₀ = 110 nM.

Ví dụ 27

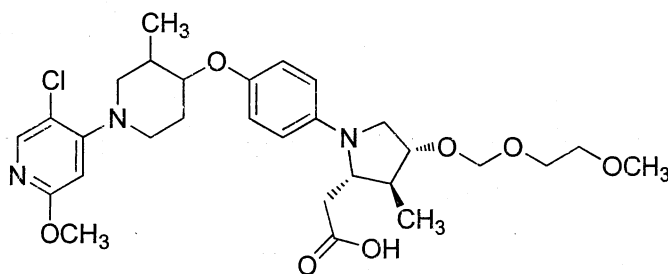
Axit 2-((2*R*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)-2-flophenyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrolidin-2-yl)axetic



Hợp chất ví dụ 27 (dầu màu vàng, 6,6 mg) thu được dưới dạng sản phẩm phụ thứ yếu là chất đồng phân đơn trong quá trình điều chế hợp chất ví dụ 26. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{29}H_{39}ClFN_3O_6$: 580,09, tìm ra $[M+]$ 580,4. 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,96 (br. s., 1H), 7,00 (t, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 3H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,99 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,43 (dd, $J=16,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,10 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 11,3 min, HI: 99,0%. $hGPR40$ EC_{50} = 2000 nM.

Ví dụ 28

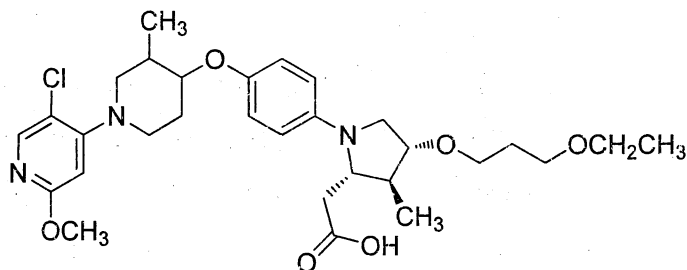
Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-((2-metoxyetoxy)metoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic



Hợp chất ví dụ 28 (bột màu trắng nhò, 8 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ 2-metoxyetoxymetyl clorua theo quy trình của ví dụ 2. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{29}H_{40}ClN_3O_7$: 578,10, tìm ra $[M+]$ 578,4. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 6,90 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,79 (d, $J=1,1$ Hz, 2H), 4,03 (dt, $J=5,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (td, $J=8,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 2H), 3,68 (dt, $J=8,8, 3,0$ Hz, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,88 - 2,72 (m, 3H), 2,63 (dd, $J=12,3, 9,2$ Hz, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 9,4 min, HI: 99,0%. $hGPR40$ EC_{50} = 180 nM.

Ví dụ 29

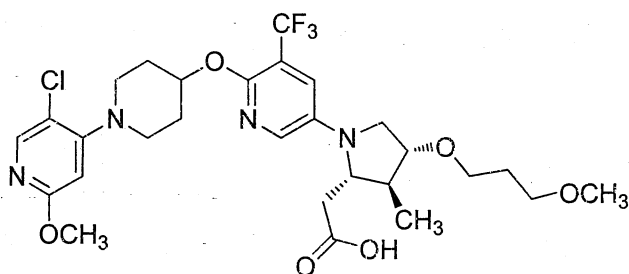
Axit 2-(((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-etoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)acetic, TFA



Hợp chất ví dụ 29 (chất rắn màu nâu, 45 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ ethyl iodua theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{42}ClN_3O_6$: 576,12, tìm ra $[M+]$ 576,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,88 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (td, $J=8,8, 4,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 3H), 3,51 - 3,43 (m, 3H), 3,42 - 3,31 (m, 4H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,72 (quin, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,09 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=7,5$ Hz, 3H). HPLC phân tích: RT = 12,9 min, HI: 99,0%. $hGPR40$ EC_{50} = 220 nM.

Ví dụ 30

Axit 2-(((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(6-(((1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)acetic axetic

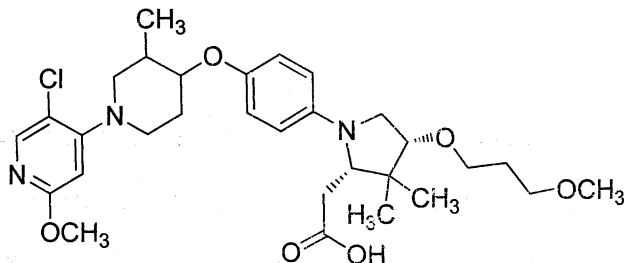


Hợp chất ví dụ 30 (chất rắn màu trắng, 4 mg) được điều chế từ hợp chất 4A theo quy trình của ví dụ 24. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{28}H_{36}ClF_3N_4O_6$: 617,06, tìm ra $[M+]$ 617,3. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (br. s., 2H), 3,58 (dt, $J=9,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,76 (br. s., 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,06

(m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,81 (quin, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,00 (d, $J=7,3$ Hz, 3H).
HPLC phân tích: RT = 11,8 min, HI: 98,0%. $hGPR40$ EC_{50} = 61 nM.

Ví dụ 31

Axit 2-((2*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3,3-dimethylpyrrolidin-2-yl)acetic



31A. (*R*)-2-benzyl 1-*tert*-butyl 3,3-dimethyl-4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa (*R*)-2-benzyl 1-*tert*-butyl 4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat (3,00 g, 9,39 mmol) trong THF (35 ml) ở nhiệt độ -78°C , được bổ sung dung dịch LiHMDS 1 M trong THF (10,3 ml, 10,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 h. MeI (2,9 ml, 47 mmol) được bổ sung vào theo một phần. Bể làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần đến nhiệt độ rt và được khuấy trong 2 h. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 31A (506 mg, 1,46 mmol, hiệu suất 16%) dưới dạng bột màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: 347,41, tìm ra $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]$ 248,2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (br. s., 5H), 5,17 - 4,86 (m, 2H), 4,34 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,72 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 9H), 1,14 - 1,09 (m, 3H), 0,87 - 0,82 (m, 3H).

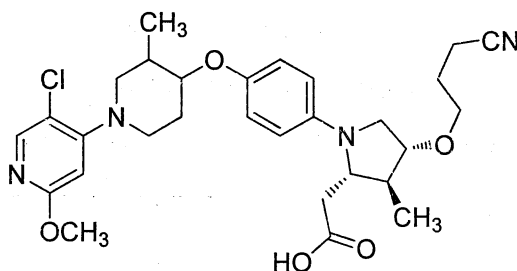
31B. (2*R*)-2-benzyl 1-*tert*-butyl 4-hydroxy-3,3-dimethylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 31A (500 mg, 1,44 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung huyền phù chứa NaBH_4 (218 mg, 5,76 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 h. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc/nước. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 31B (453 mg, 1,30 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 349,42, tìm ra $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]$ 250,2. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 - 7,29 (m, 5H), 5,42 - 5,06 (m, 2H), 4,07 - 3,87 (m, 1H), 3,85 - 3,59 (m, 3H), 1,52 - 1,31 (m, 9H), 1,12 (d, $J=4,4$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=12,1$ Hz, 3H).

Hợp chất ví dụ 31 (chất rắn màu trắng, 17 mg) được điều chế dưới dạng chất đồng phân đơn từ hợp chất 31B theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_6$: 576,12, tìm ra $[\text{M}^+]$ 576,5. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,91 (s, 1H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,63 (dt, $J=9,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 5H), 3,45 (dt, $J=9,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,63 (dd, $J=12,2, 9,7$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=16,7, 2,3$ Hz, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,82 (quin, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,98 (s, 3H). HPLC phân tích (ZORBAX®, bắt đầu 0% B): RT = 8,6 min, HI: 99,0%. $h\text{GPR40 EC}_{50} = 310$ nM.

Ví dụ 32

Axit 2-(((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-xyanopropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic



32A. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-benzyl 2-metyl 4-(3-(metoxymetoxi)propoxi)-3-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 1E (0,130 g, 0,370 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 ml), ở nhiệt độ -10°C , được bổ sung DIPEA (0,32 ml, 1,9 mmol) và clometyl metyl ete (0,070 ml, 0,93 mmol) vào lần lượt dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến rt và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x), được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước, và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 32A (0,100 g, 0,253 mmol, hiệu suất 68%) dưới dạng dầu dính. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: 395,45, tìm ra $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$ 413,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,26 - 4,97 (m, 2H), 4,71 - 4,56 (m, 2H), 4,13 - 3,94 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 - 3,53

(m, 4H), 3,53 - 3,39 (m, 3H), 3,34 (d, $J=3,5$ Hz, 3H), 2,57 - 2,42 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,13 (dd, $J=7,0, 2,0$ Hz, 3H).

32B. Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-(metoxymetoxo)propoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic: Hợp chất 32B được điều chế từ hợp chất 32A theo quy trình của ví dụ 2. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{42}ClN_3O_7$: 592,12, tìm ra $[M+]$ 592,4. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br. s., 1H), 8,01 (s, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,48 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 3,86 (td, $J=8,9, 4,3$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 6H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 1H), 2,75 - 2,56 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,76 (quin, $J=6,3$ Hz, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=7,5$ Hz, 3H).

32C. Etyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-hydroxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetat: Dung dịch chứa hợp chất 32B (0,035 g, 0,059 mmol) trong EtOH (2 ml) được bổ sung H_2SO_4 (0,032 ml, 0,59 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit để thu được hợp chất 32C (0,017 g, 0,030 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng dầu dính màu nâu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{30}H_{42}ClN_3O_6$: 576,12, tìm ra $[M+]$ 576,4.

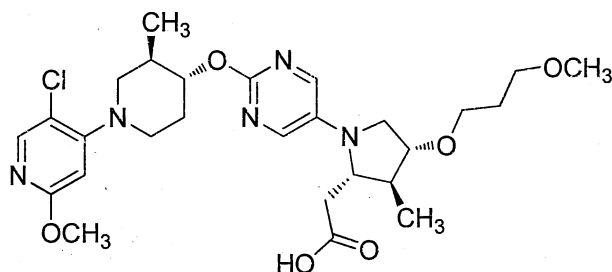
32D. Etyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-4-(3-((methylsulfonyl)oxy)propoxy)pyrrolidin-2-yl)axetat: Dung dịch chứa hợp chất 32C (0,015 g, 0,026 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung NEt_3 (11 μ l, 0,078 mmol), $MsCl$ (4,1 μ l, 0,052 mmol), và DMAP (3,2 μ g, 0,026 μ mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 1,5 N, dung dịch nước $NaHCO_3$ 10%, và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất 32D (0,016 g, 0,024 mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phân tích LC-MS Tính được đối với $C_{31}H_{44}ClN_3O_8S$: 654,21, tìm ra $[M+]$ 654,2.

32E. Ethyl 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(3-xyanopropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetat: Dung dịch chứa hợp chất 32D (0,016 g, 0,024 mmol) trong DMSO (10 ml) được bổ sung NaCN (0,012 g, 0,25 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), và cô để thu được hợp chất 32E (0,0080 g, 0,014 mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng dầu màu nâu. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₁H₄₁ClN₄O₅: 585,13, tìm ra [M⁺] 585,2.

Hợp chất ví dụ 32 (chất rắn màu nâu, 15 mg) được điều chế từ hợp chất 32E theo quy trình của ví dụ 1. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₃₁H₄₁ClN₄O₅: 585,13, tìm ra [M⁺] 585,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (s, 1H), 6,88 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,48 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (td, *J*=8,9, 4,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,61 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,47 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,44 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,35 (br. s., 2H), 2,86 (t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,28 (q, *J*=7,4 Hz, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,49 (m, 1H), 1,05 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC phân tích (25 min gradien): RT = 18,9 min, HI: 97,0%. *h*GPR40 EC₅₀ = 190 nM.

Ví dụ 33

Axit 2-((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(2-(((3*R*,4*R*)-1-(5-*clo*-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrimidin-5-yl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetic



33A. (2*R*,3*S*,4*R*)-benzyl 2-(hydroxymetyl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-1-carboxylat: Huyền phù đang được khuấy chứa ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (0,950 g, 4,67 mmol) và natri bicarbonat (0,491 g, 5,84 mmol) trong dung môi đã trộn gồm DCM (10 ml) và nước (10 ml) ở rt được bổ sung benzyl carbonocloridat (0,843 ml, 5,61 mmol) theo từng

giọt trong 5 min. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy mạnh ở rt trong 1 h, LC-MS cho thấy phản ứng chưa hoàn thành. Khoảng 0,2 ml benzyl clorofomat được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thêm một giờ nữa, phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng hexan/EtOAc (0%-50%, 20 min; 50%, 10 min; 50-100%, 15 min; 100%, 10 min). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại, được cô và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 33A (0,954 g, 2,80 mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng dầu không màu, phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 337,19, tìm ra $[\text{M}+\text{H}]$ 338,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,32 (m, 5H), 5,20 - 5,14 (m, 2H), 4,43 (dd, $J=7,9$, 3,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,83 (quin, $J=6,1$ Hz, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 3H), 1,16 - 1,07 (m, 3H).

33B. (2R,3S,4R)-benzyl 4-(3-metoxypoxy)-3-metyl-2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat: Dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 33A (0,954 g, 2,83 mmol) trong DCM (12 ml) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C được bổ sung Et_3N (0,788 ml, 5,65 mmol), tiếp theo là metansulfonyl clorua (0,330 ml, 4,24 mmol) theo từng giọt trong 5 min. Sau khi bổ sung, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 h. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (2x), dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Cặn dầu thu được được làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất 33B dưới dạng cặn dầu, cặn này được sử dụng ngay trong thử nghiệm 35C.

33C. (2S,3S,4R)-Benzyl 2-(xyanometyl)-4-(3-metoxypoxy)-3-metylpyrrolidin-1-carboxylat: Dung dịch chứa hợp chất 33B trong DMSO (9 ml) được bổ sung NaCN (555 mg, 11,32 mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C . Sau khi khuấy trong 16 h, LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống rt, sau đó, làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết gộp lại được rửa bằng nước (2x), nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-60%, 15 min; 60%, 10 min; 60-100%, 10 min) để thu được hợp chất 35C (830 mg, 2,372 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu không màu. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 346,189, tìm ra

[M+H] 347,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 - 7,32 (m, 5H), 5,30 - 5,06 (m, 2H), 3,85 - 3,41 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 3,04 - 2,71 (m, 2H), 2,53 - 2,34 (m, 1H), 1,84 (quin, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,19 - 0,96 (m, 3H).

33D. 2-((2S,3S,4R)-4-(3-metoxypoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetonitril: Dung dịch chứa hợp chất 33C (430 mg, 1,241 mmol) trong EtOAc (25 ml) được bổ sung Pd/C (210 mg, 0,099 mmol) (5% chất khô, loại Degussa). Sau khi thổi khí hydro (3x), huyền phù này được khuấy mạnh ở nhiệt độ rt dưới bầu khí hydro trong 16 h. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc và chất xúc tác gom được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đến khô, làm khô trong chân không cao trong 30 min để thu được hợp chất 35D (251 mg, 1,123 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu màu vàng xám. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 212,152, tìm ra [M+H] 213,4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,48 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 3,29 - 3,22 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,05 - 1,01 (m, 3H).

33E. 5-bromo-2-(((3R,4R)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrimidin: Dung dịch đang được khuấy chứa (3R,4R)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-ol (350 mg, 1,363 mmol) trong DMF (6 ml) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C được bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng) (82 mg, 2,045 mmol) theo một phần. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 min, sau đó, ở rt trong 20 min. Dung dịch màu vàng xám thu được được làm lạnh lần nữa ở nhiệt độ 0°C , 5-bromo-2-clopyrimidin (264 mg, 1,363 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp hơi nâu thu được được khuấy ở rt. LC-MS cho thấy phản ứng chưa hoàn thành sau 1,5 h. Phản ứng này được khuấy tiếp tục ở rt qua đêm, sau đó, ở nhiệt độ 50°C trong thêm 4 h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C , làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha nước tách được được chiết bằng EtOAc (2x). Các phần chiết gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-20%, 20 min; 20%, 5 min; 20-40%, 10 min). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại, cô và làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất 33E (205 mg, 0,496 mmol, hiệu suất 36,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LC-MS Tính được đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}_2$: 412,03, tìm ra [M+H] 412,9, 414,9 (các chất đồng vị brom).

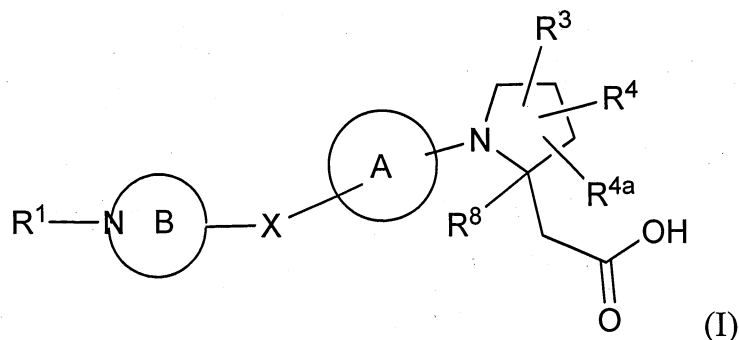
33F. 2-((2S,3S,4R)-1-(2-(((3R,4R)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-3-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrimidin-5-yl)-4-(3-metoxypropoxy)-3-methylpyrrolidin-2-yl)axetonitril: Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 33E (35 mg, 0,085 mmol), hợp chất 35D (21,55 mg, 0,102 mmol), (2-biphenyl)di-*tert*-butylphosphin (5,05 mg, 0,017 mmol), natri *tert*-butoxit (9,76 mg, 0,102 mmol) và Pd₂(dba)₃ (3,87 mg, 4,23 μmol) được khuấy ở nhiệt độ 75°C dưới khí argon trong 16 h. LC-MS cho thấy phản ứng chưa hoàn thành. Một lượng bổ sung Pd₂(dba)₃ (3,87 mg, 4,23 μmol) và (2-biphenyl)di-*tert*-butylphosphin (5,05 mg, 0,017 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, rồi được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thêm 4 giờ nữa. Sau khi để nguội xuống rt, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM (3x). Các chất hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô để thu được cặn dầu màu tối. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-30%, 15 min; 30%, 8 min; 30-50%, 10 min, 50%, 15 min). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại, được cô đến khô để thu được hợp chất 33F (11 mg, độ tinh khiết 60%) dưới dạng cặn như thủy tinh. LC-MS cho thấy sản phẩm bị nhiễm (2-biphenyl)di-*tert*-butylphosphin được oxy hóa (tỷ lệ khoảng 2 : 3 so với sản phẩm mong muốn). Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₇H₃₇ClN₆O₄: 544,256, tìm ra [M+H] 545,3.

Ví dụ 33: Lọ dùng được trong lò vi sóng chứa hợp chất 33F (6 mg, 0,011 mmol) được bổ sung EtOH (0,2 ml) và dung dịch KOH 6 M (0,037 ml, 0,220 mmol). Lọ phản ứng được đậy kín và được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2,5 h. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống rt và được cô để loại bỏ hầu hết EtOH. Pha nước còn lại được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng dung dịch nước HCl 1 N, sau đó, chiết bằng DCM (3x). Các phần chiết gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô đến khô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng prep HPLC. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được cô để loại bỏ các chất dễ bay hơi. Huyền phù nước còn lại được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa đến độ pH = 6, sau đó, chiết bằng DCM (3x). Các phần chiết DCM được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô để thu được cặn như thủy tinh, cặn này được đông khô trong AcCN/nước để thu được sản phẩm mong muốn hợp chất ví dụ 35 (2,05 mg, 3,63 μmol, hiệu suất 33,0%) dưới dạng sản phẩm đông khô màu trắng nhờ. Phân tích LC-MS Tính được đối với C₂₇H₃₈ClN₅O₆: 563,251, tìm ra [M+H] 564,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (m, 3H), 6,21 (s,

1H), 4,63 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (d, $J=3,1$ Hz, 2H), 3,61 - 3,34 (m, 8H), 3,31 - 3,22 (m, 3H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,40 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 2H), 1,79 (dt, $J=12,3, 6,1$ Hz, 4H), 1,01 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). $hGPR40$ $EC_{50} = 101$ nM.

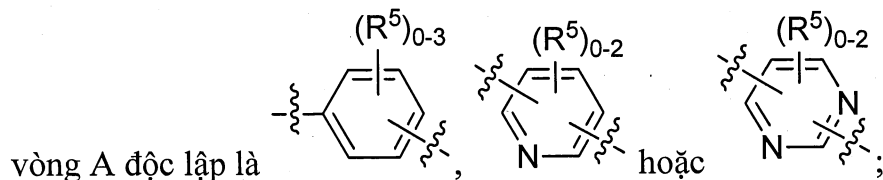
Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



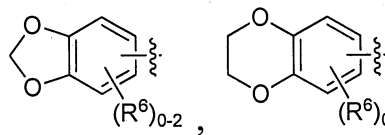
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

X độc lập được chọn từ: liên kết, O, S, NH, N(C₁₋₄ alkyl), CH₂, CH₂CH₂, CH(C₁₋₄ alkyl), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂, và CH₂CH₂O;



vòng A độc lập là

vòng B độc lập là dị vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ được thể hiện trên vòng B và 0-1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O, và S; và vòng B được thế bởi 0-4 R²;



R¹ độc lập là

phenyl, benzyl, naphtyl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR¹¹, O, và S; trong đó mỗi nhóm phenyl, benzyl, naphtyl và heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-3 R⁶;

R², ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: =O, OH, halogen, C₁₋₆ alkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₆ alkoxy được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalkoxy được thế bởi 0-1 R¹², -(CH₂)_m- vòng cacbon C₃₋₆ được thế bởi 0-1 R¹², và -(CH₂)_m-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR¹¹, O, và S); trong đó heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-1 R¹²;

khi hai nhóm R² được gắn với hai nguyên tử cacbon khác nhau, chúng có thể kết hợp để tạo ra cầu nối nguyên tử cacbon có 1 đến 3 cạnh trên vòng B;

khi hai nhóm R^2 được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, chúng có thể kết hợp, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, để tạo ra vòng spiro chứa 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^3 độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , C_{2-6} alkenyl được thế bởi R^{10} , C_{2-6} alkynyl được thế bởi R^{10} , C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} , $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$, OR^9 , SR^9 , $C(O)OR^9$, CO_2R^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , và $CONHR^9$;

R^4 và R^{4a} độc lập được chọn từ: H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và $-(CH_2)_m$ -vòng cacbon C_{3-6} ;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkylthio, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-8} alkyl được thế bởi 0-1 R^7 , C_{1-6} alkoxy được thế bởi 0-1 R^7 , $-(O)_n-(CH_2)_m$ -(vòng cacbon C_{3-10} được thế bởi 0-2 R^7), và $-(CH_2)_m$ -(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{11} , O, và S); trong đó heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-2 R^7 ;

R^7 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), và phenyl;

R^8 độc lập được chọn từ: H và C_{1-4} alkyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ;

R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

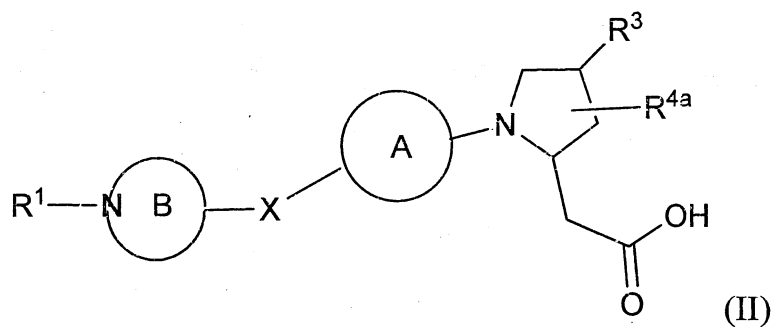
R^{11} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl và benzyl;

R^{12} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: OH, halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

m, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0, 1, hoặc 2; và

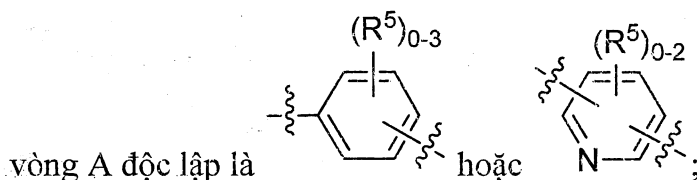
n, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0 hoặc 1.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là hydro và R^8 là hydro, còn được đặc trưng bởi công thức (II):

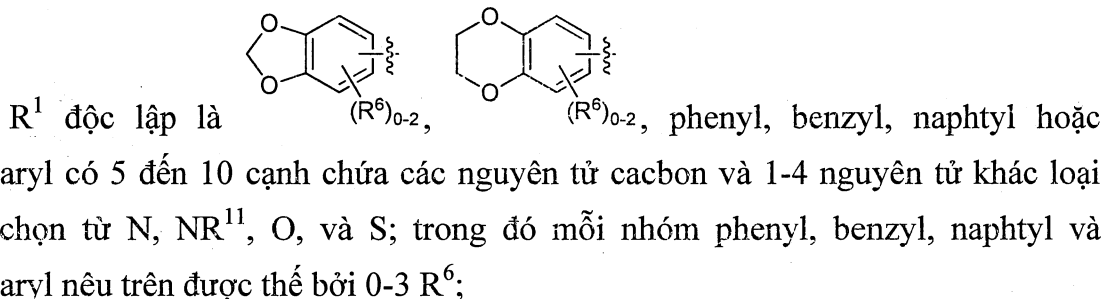


hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

X độc lập được chọn từ: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O, và CH₂CH₂O;



vòng B độc lập là dị vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ được thể hiện trên vòng B; và vòng B được thế bởi 0-4 R²;



R², ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: =O, OH, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ alkoxy được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, và benzyl;

khi hai nhóm R² được gắn với hai nguyên tử cacbon khác nhau, chúng có thể kết hợp để tạo ra cầu nối nguyên tử cacbon có 1 đến 3 cạnh trên vòng B;

khi hai nhóm R² được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, chúng có thể kết hợp, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, để tạo ra vòng spiro chứa 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

R³ độc lập được chọn từ: C₁₋₄ alkyl được thế bởi R¹⁰, C₁₋₄ alkoxy được thế bởi R¹⁰, C₁₋₄ haloalkyl được thế bởi R¹⁰, C₁₋₄ haloalkoxy được thế bởi R¹⁰, OR⁹, và -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄ R¹⁰;

R^{4a} độc lập được chọn từ: H, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và -(CH₂)_m-vòng cacbon C₃₋₆;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkylthio, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-8} alkyl được thế bởi 0-1 R^7 , C_{1-4} alkoxy được thế bởi 0-1 R^7 , $-(O)_n-(CH_2)_m$ - (vòng cacbon C_{3-6} được thế bởi 0-2 R^7), $-(CH_2)_m$ - (naphtyl được thế bởi 0-2 R^7), và $-(CH_2)_m$ - (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; trong đó heteroaryl nêu trên được thế bởi 0-2 R^7);

R^7 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $SO_2(C_{1-2}$ alkyl), và phenyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ;

R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

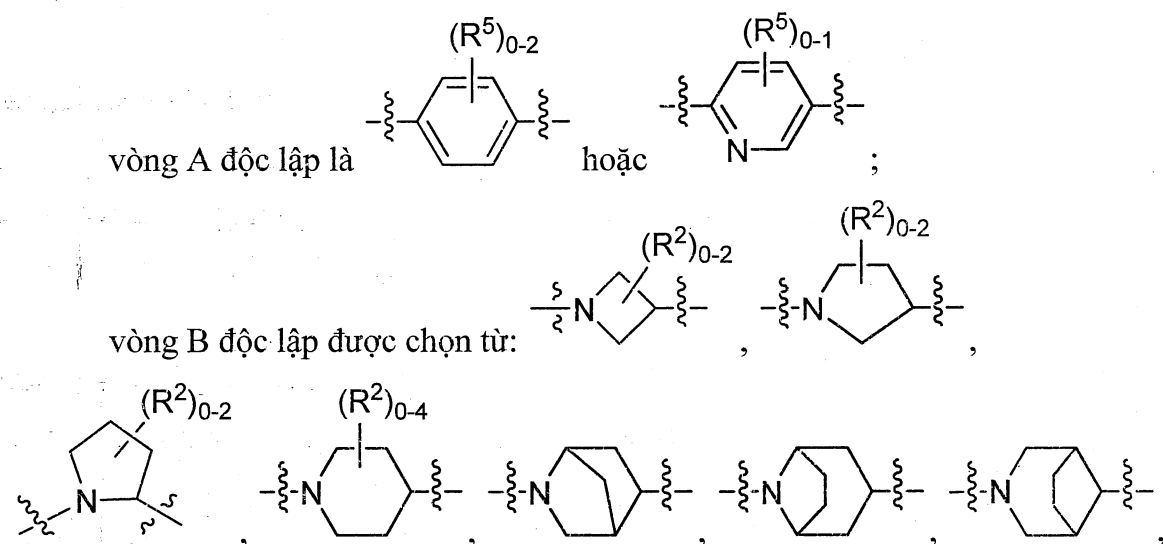
R^{11} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl và benzyl;

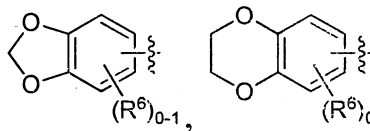
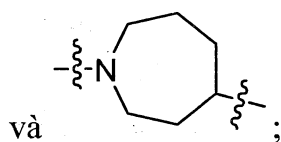
R^{12} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), và tetrazolyl;

m, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0, 1, hoặc 2; và

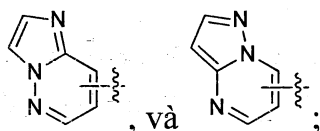
n, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập bằng 0 hoặc 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:





heteroaryl được thế bởi 0-2 R⁶; trong đó heteroaryl này được chọn từ: furanyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,



R², ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: OH, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế bởi 0-1 R¹², C₁₋₄ alkoxy được thế bởi 0-1 R¹², và benzyl;

R³ độc lập được chọn từ: C₁₋₄ alkyl được thế bởi 1 R¹⁰, C₁₋₄ alkoxy được thế bởi 1 R¹⁰, C₁₋₄ haloalkyl được thế bởi 1 R¹⁰, OR⁹, và C₁₋₄ haloalkoxy được thế bởi 1 R¹⁰;

R^{4a} độc lập được chọn từ: H, halogen C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₃₋₆ xycloalkyl;

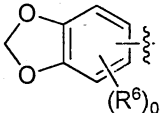
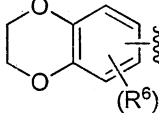
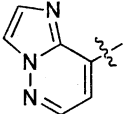
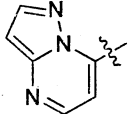
R⁶, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, OH, C₁₋₆ alkyl được thế bởi 0-1 OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, CN, SO₂(C₁₋₂ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₃₋₆ xycloalkyl được thế bởi 0-2 C₁₋₄ alkyl, C₅₋₆ xycloalkenyl được thế bởi 0-2 C₁₋₄ alkyl, -O-C₃₋₆ xycloalkyl, benzyl, và oxazolyl;

R⁹, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C₁₋₆ alkyl được thế bởi R¹⁰, và C₁₋₄ haloalkyl được thế bởi R¹⁰;

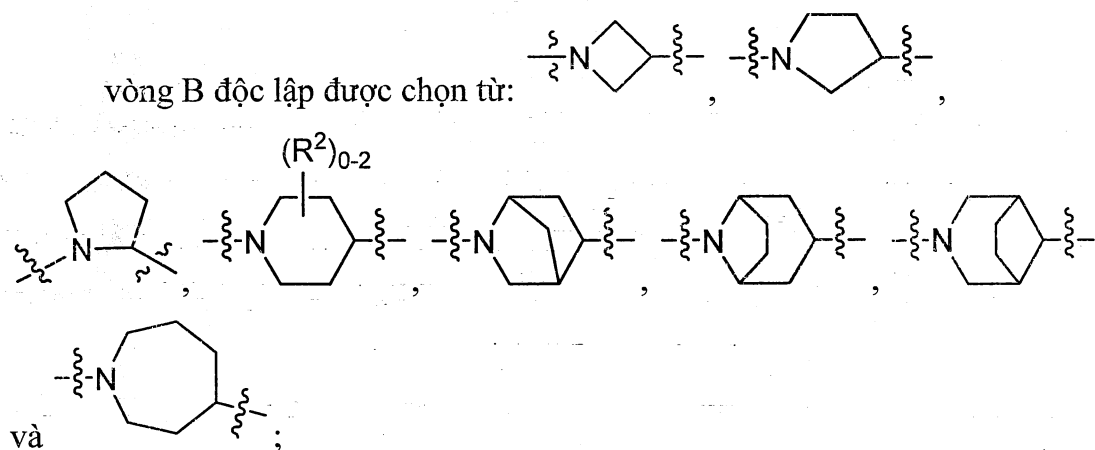
R¹⁰, ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, CO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), và tetrazolyl; và

R¹², ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, CO₂(C₁₋₂ alkyl), và tetrazolyl.

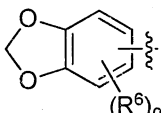
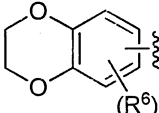
4. Hợp chất theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, trong đó:

R^1 độc lập là  $(R^6)_{0-1}$,  $(R^6)_{0-1}$, phenyl được thế bởi 0-3 R^6 , hoặc heteroaryl được thế bởi 0-2 R^6 ; trong đó heteroaryl này được chọn từ: thiazolyl, , và .

5. Hợp chất theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, trong đó:

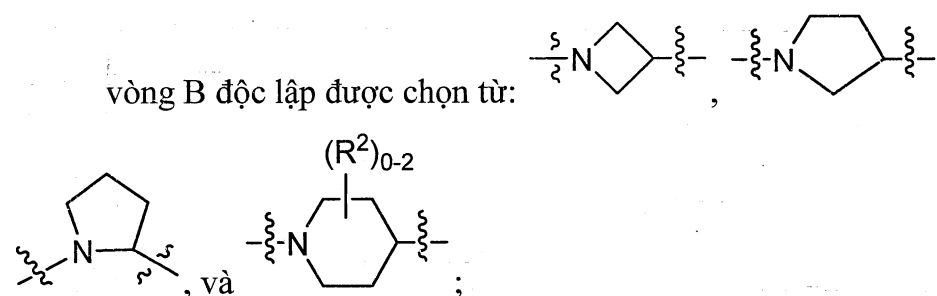


R^1 độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 , pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 , pyrazinyl được thế bởi 0-2 R^6 , pyrimidinyl được thế bởi 0-2 R^6 , thiazolyl được thế

bởi 0-2 R^6 ,  $(R^6)_{0-1}$ hoặc  $(R^6)_{0-1}$; và

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: OH, halogen, C_{1-4} alkyl được thế bởi 0-1 CN, C_{1-4} alkoxy, benzyl, và tetrazolylmetyl.

6. Hợp chất theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, trong đó:



R^1 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 ;

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy và tetrazolymetyl;

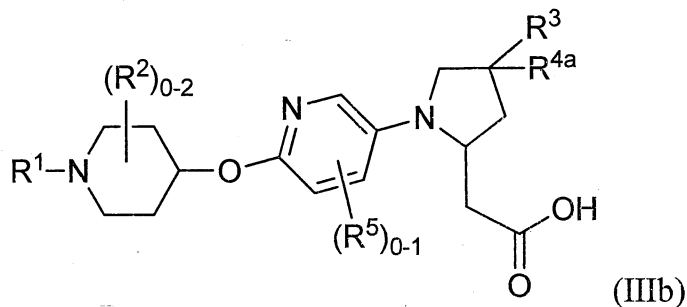
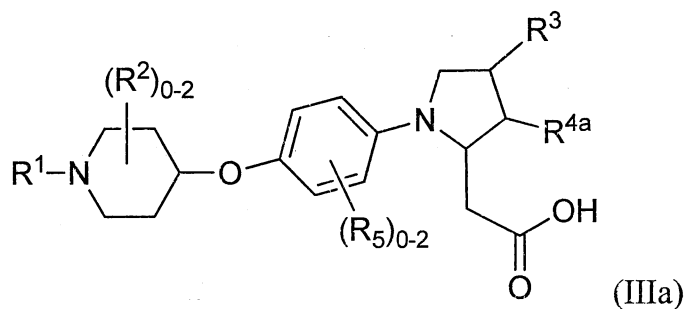
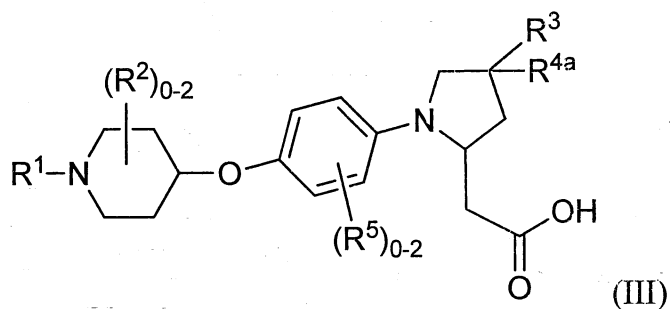
R^3 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi R^{10} , C_{1-4} alkoxy được thế bởi R^{10} , OR^9 , và $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$;

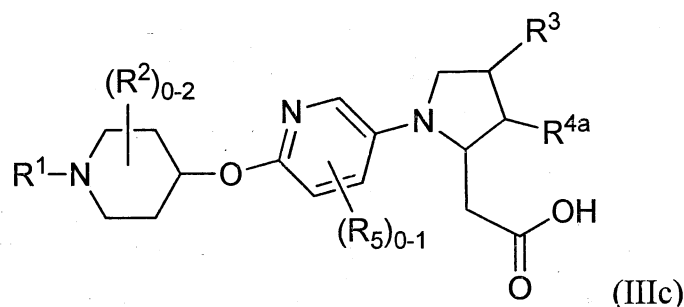
R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, C_{5-6} xycloalkenyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, và benzyl;

R^9 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-6} alkyl được thế bởi R^{10} , và C_{1-4} haloalkyl được thế bởi R^{10} ; và

R^{10} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: CN, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, và tetrazolyl.

7. Hợp chất có công thức (III), (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc):





hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 ;

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

R^3 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} alkoxy được thế bởi C_{1-4} alkoxy;

R^{4a} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và xyclopropyl;

R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, và C_{1-4} haloalkyl; và

R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl, và C_{5-6} xycloalkenyl được thế bởi 0-2 C_{1-4} alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R^1 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập là phenyl được thế bởi 0-3 R^6 hoặc pyridinyl được thế bởi 0-2 R^6 ;

R^2 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen và C_{1-2} alkyl;

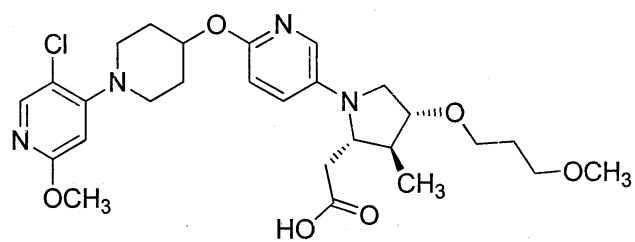
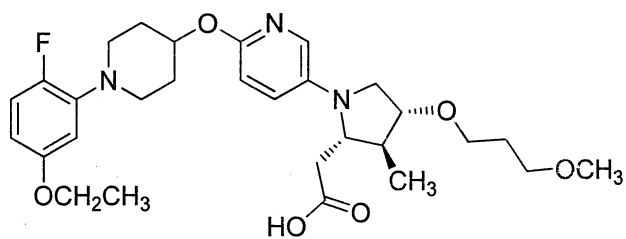
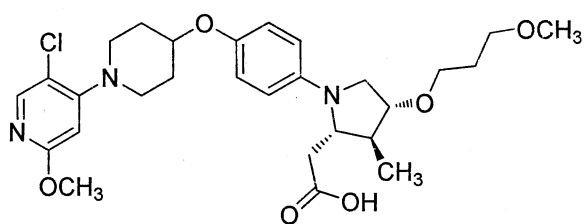
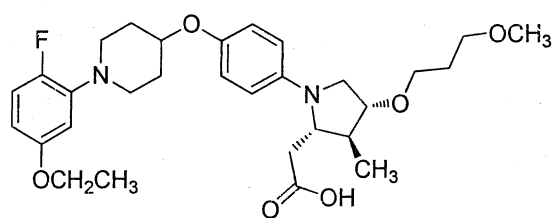
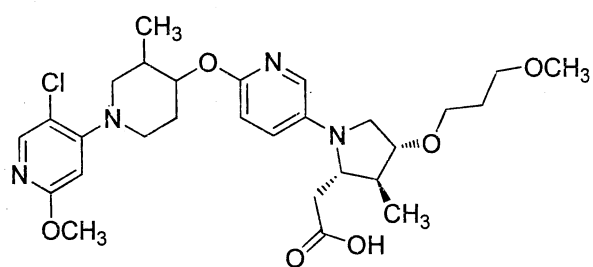
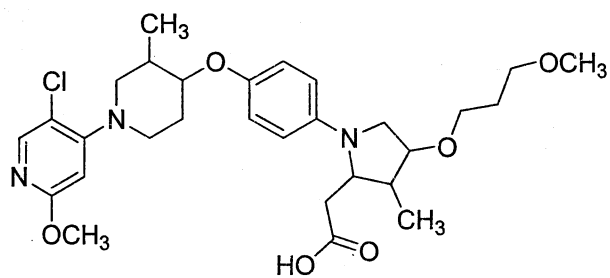
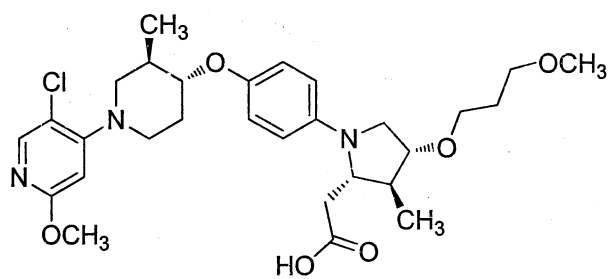
R^3 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bởi C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} alkoxy được thế bởi C_{1-4} alkoxy;

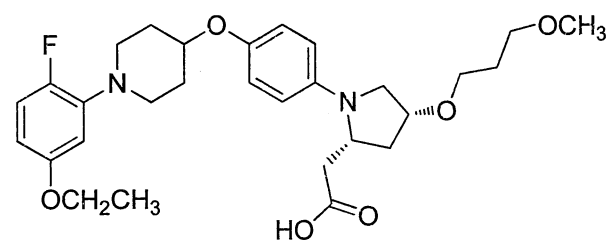
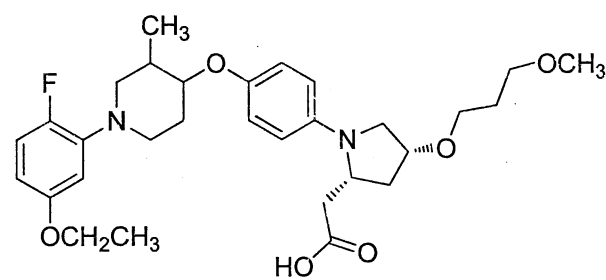
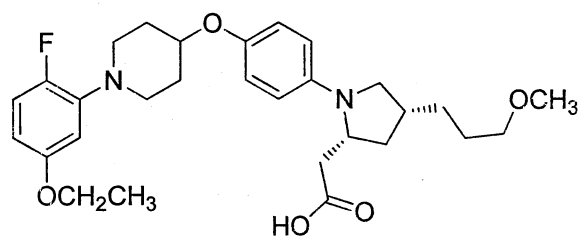
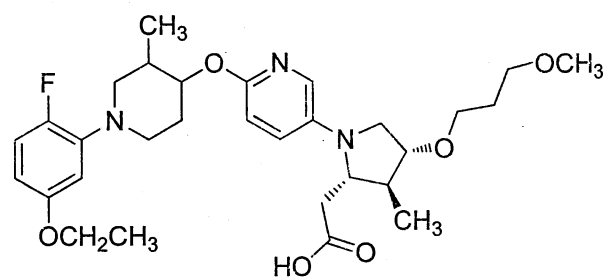
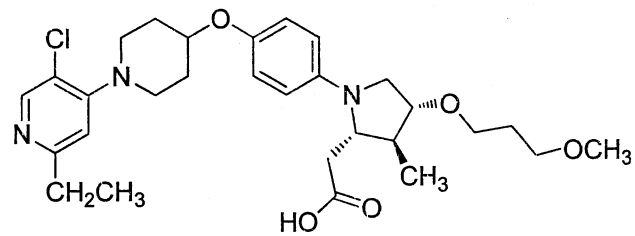
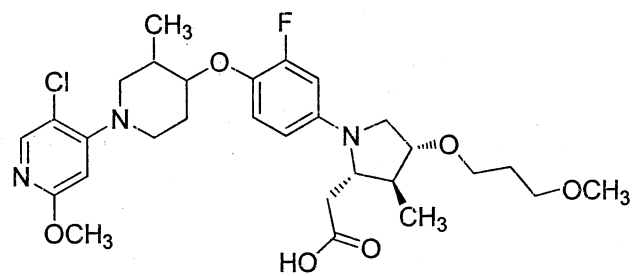
R^{4a} , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H và metyl;

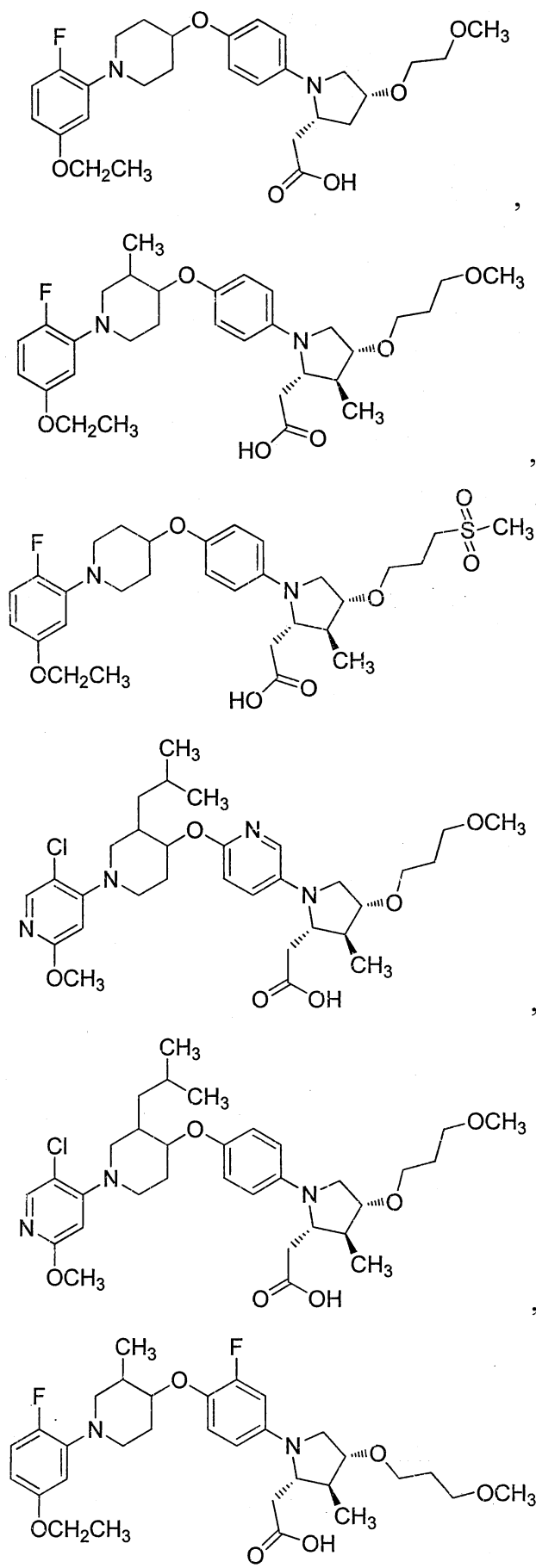
R^5 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, và C_{1-4} haloalkyl; và

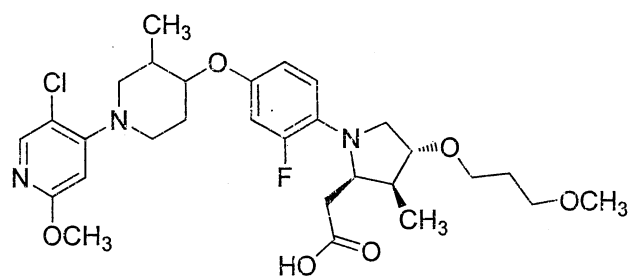
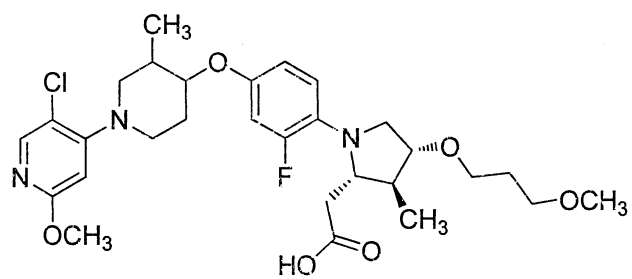
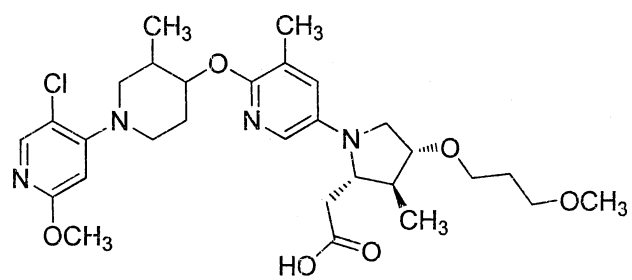
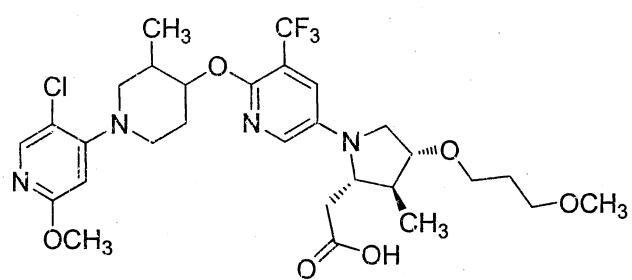
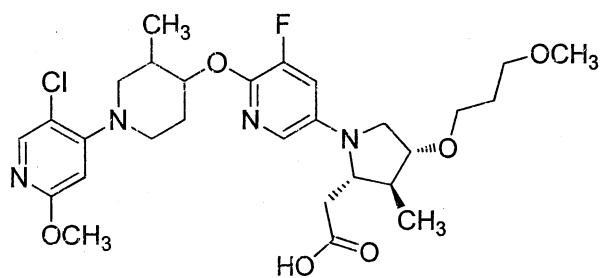
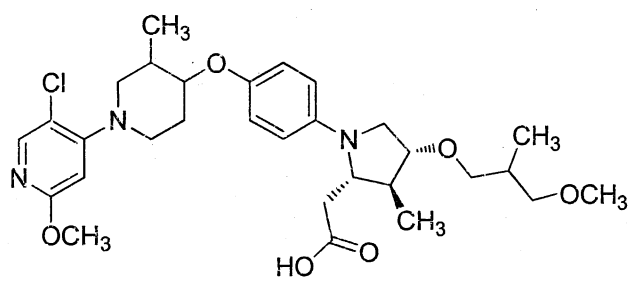
R^6 , ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-4} alkoxy.

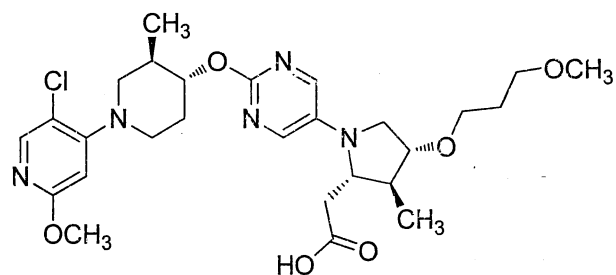
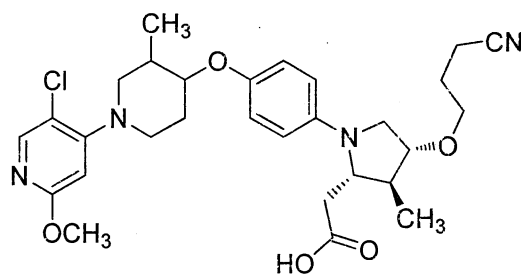
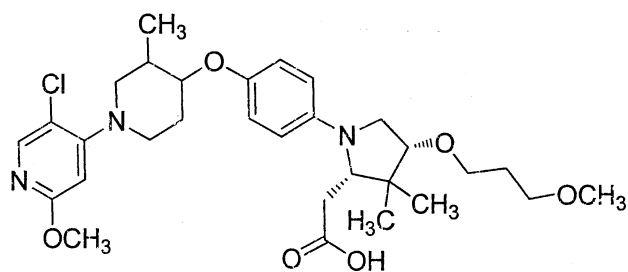
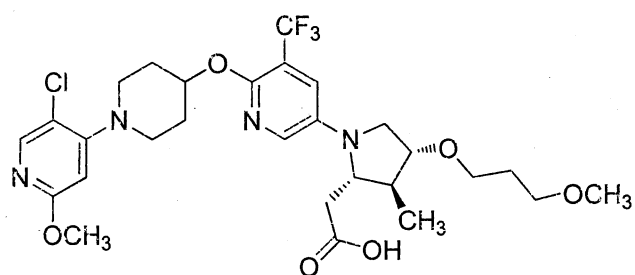
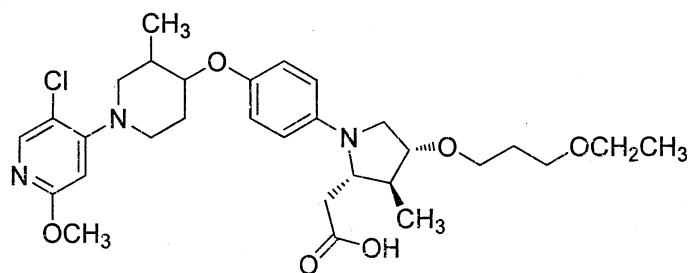
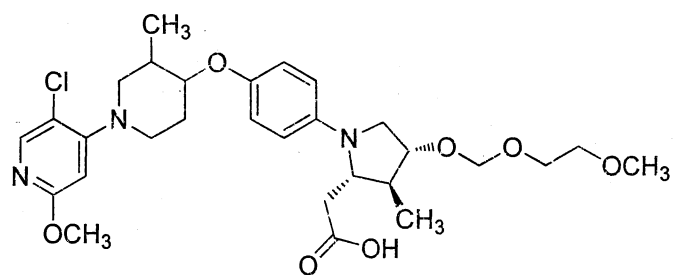
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:





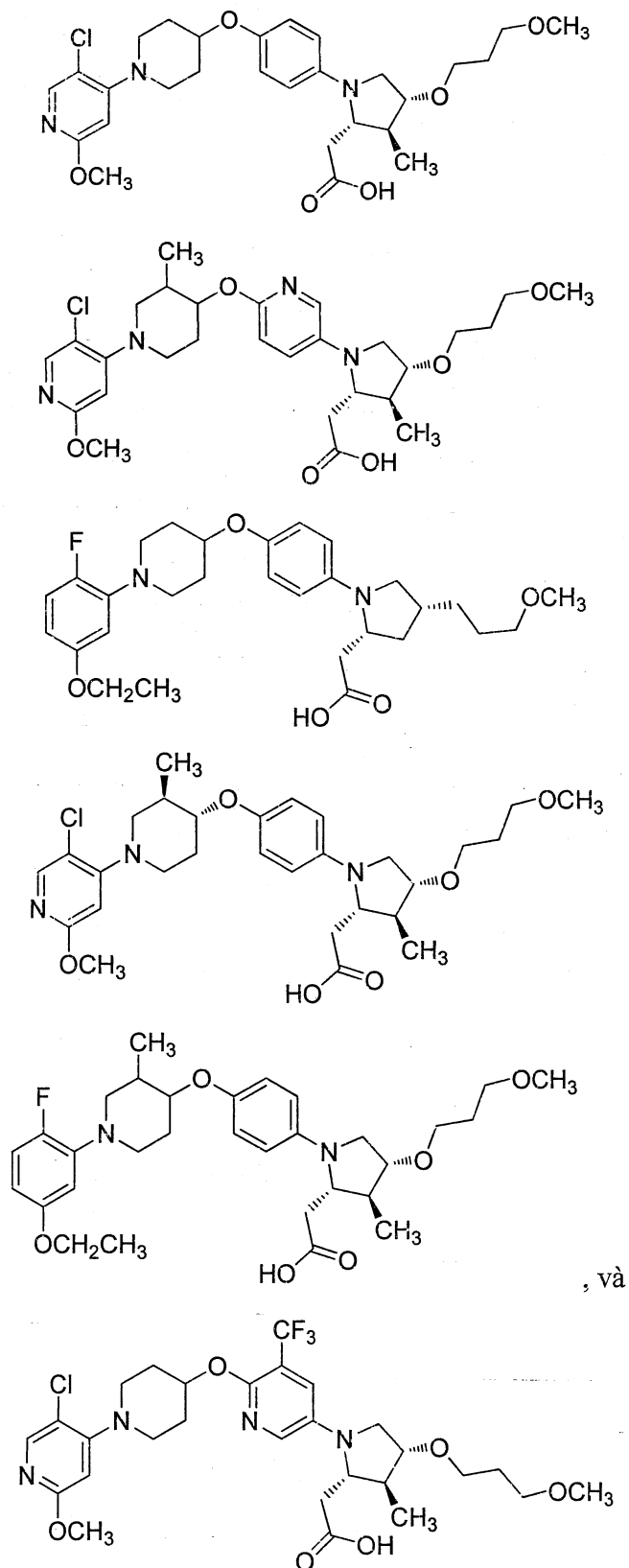






hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

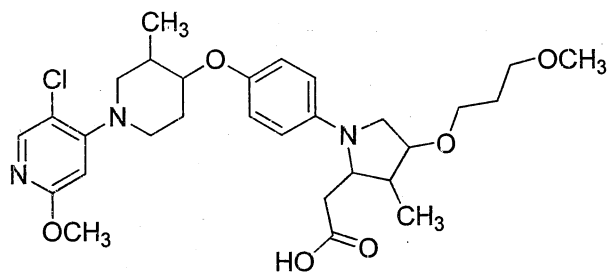
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ



, và

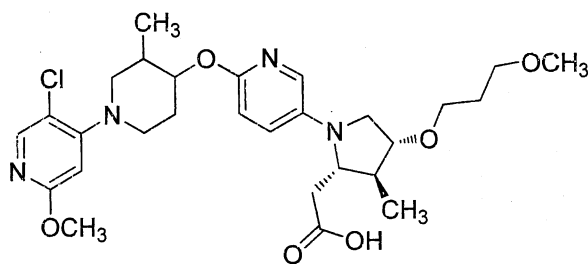
hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

11. Hợp chất có công thức:



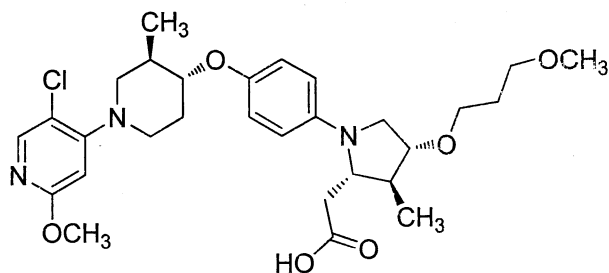
hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

12. Hợp chất có công thức:



hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

13. Hợp chất có công thức:



hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng.

14. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này còn chứa chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV và/hoặc chất ức chế vận chuyển natri-glucoza-2.