



(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)



1-0027705

(51)<sup>7</sup> C07D 401/06; C07D 235/04; A61K  
31/4184; A61K 31/4439

(13) B

(21) 1-2017-04344

(22) 07/06/2016

(86) PCT/KR2016/005999 07/06/2016

(87) WO 2016/200116 15/12/2016

(30) 10-2015-0080722 08/06/2015 KR

(45) 25/03/2021 396

(43) 26/03/2018 360A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13211, Republic of Korea

(72) PARK, Joon Seok (KR); YOON, Youn Jung (KR); CHO, Min Jae (KR); LEE, Ho Bin (KR); YOO, Ja Kyung (KR); LEE, Bong Yong (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có cấu trúc mới có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) bất thường gây ra, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có cấu trúc mới có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) bất thường gây ra, phương pháp điều chế hợp chất này, và được phẩm chứa hợp chất này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

PRS (prolyl-tARN synthetaza) là một enzym trong họ aminoacyl-tARN synthetaza (ARS) và đóng vai trò hoạt hóa axit amin để tổng hợp protein. Tức là, ARS thực hiện chức năng dịch mã để tạo ra aminoacyl adenylat (AA-AMP) và sau đó vận chuyển axit amin đã được hoạt hóa đến đầu 3 của tARN tương ứng. Vì ARS đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp protein, nên nếu ARS bị ức chế, thì quá trình sinh trưởng của toàn bộ tế bào cũng bị ức chế. Do đó, ARS đã được công nhận là một đích nhắm đầy hứa hẹn cho chất điều trị để điều trị các bệnh mà cần ức chế chất kháng sinh hoặc sự biểu hiện quá mức của tế bào (Nature, 494:121-125).

PRS có trong, hoặc có chức năng là, phức hợp đa synthetaza (MSC) ở dạng EPRS (Glutamyl-Prolyl-tARN synthetaza). Cụ thể là, trong số các MSC, EPRS đóng vai trò làm tác nhân bất hoạt quá trình dịch mã, mà ức chế việc sản xuất VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu A), một yếu tố then chốt trong quá trình tạo mạch. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng EPRS có liên quan chặt chẽ với các khối u rắn khác nhau (Nat. Rev. Cancer, 2011, 11, 708-718).

Chất duy nhất được biết là chất ức chế PRS là halofuginon. Halofuginon là dẫn xuất của febrifugin có nguồn gốc từ các sản phẩm tự nhiên và có tác dụng chống sốt rét và các tác dụng chống viêm khác nhau. Chất này cũng có thể được sử dụng làm chất phụ gia thức ăn gia súc. Hiện nay, halofuginon đang được nghiên cứu lâm sàng với vai trò là chất chống ung thư, chất chống viêm (J Immunol, 2014, 192(5), 2167-76), chất điều trị để điều trị các bệnh tự miễn (Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (5), 1195-207), và chất điều trị để điều trị các bệnh xơ hóa (World J Gastroenterol, 2014, 20 (40), 14778-14786) (Bioorg. Med. Chem. 2014, 22, 1993-2004).

Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng halofuginon tác động lên nhiều đích khác nhau và có độc tính rất nghiêm trọng và ngoài ra còn có nguy cơ về khả năng gây đột biến gen (The EFSA Journal, 2003, 8: 1-45). Vì vậy, việc phát hiện ra chất ức chế PRS có tính an toàn cao hơn đối với cơ thể người trong số các chất có khả năng ức chế PRS như halofuginon có ý nghĩa quan trọng đối với quá trình phát triển chất chống ung thư thế hệ sau mà có thể được sử dụng làm chất chống xơ hóa, chất chống viêm, chất điều trị bệnh tự miễn ở dạng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất chống ung thư nhắm đích hiện có.

Về vấn đề này, các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nghiên cứu để phát triển hợp chất mới với độc tính giảm trong khi vẫn có tác dụng ức chế enzym PRS, và đã phát hiện ra rằng hợp chất có cấu trúc mới, như sẽ được mô tả dưới đây, ức chế PRS một cách có chọn lọc, từ đó tạo ra sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế, bản thân chúng chủ yếu có hoạt tính ức chế enzym PRS, nhưng không loại trừ khả năng là chúng thể hiện tác động được lý như một tác nhân hiệu quả nhờ môi trường cơ thể đặc biệt hoặc nhờ các sản phẩm của quá trình chuyển hóa, sau khi hấp thụ vào cơ thể.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

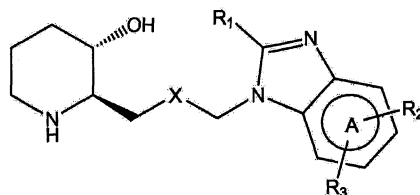
#### **Vấn đề kỹ thuật**

Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng có cấu trúc mới được sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa, phương pháp điều chế hợp chất này, và được phẩm chứa hợp chất này.

#### **Giải pháp kỹ thuật**

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1 nêu dưới đây, hoặc muối được dụng của nó:

#### **Công thức hóa học 1**



trong đó:

A là vòng benzen, hoặc vòng pyridin,

X là CO, hoặc CHOH,

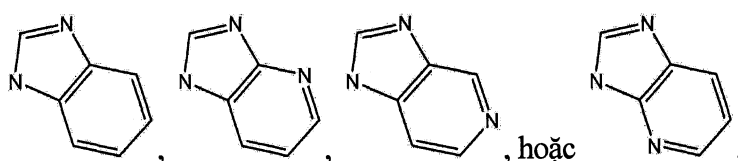
R<sub>1</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> hydroxyalkyl,

R<sub>2</sub> là phenyl, pyrazolyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, hoặc thiazolyl,

trong đó R<sub>2</sub> không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, halogen và xyano, và

R<sub>3</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> alkyl.

Tốt hơn là, A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc



Cũng tốt hơn là, R<sub>1</sub> là hydro, hoặc hydroxymetyl.

Cũng tốt hơn là, R<sub>2</sub> là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, halogen và xyano; pyrazolyl không được thế; pyridin-2-onyl không được thế; pyrrolidinyl không được thế; hoặc thiazolyl không được thế.

Cũng tốt hơn là, R<sub>2</sub> không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ metyl, metoxy, triflometyl, flo, clo và xyano.

Cũng tốt hơn là, R<sub>3</sub> là hydro, hoặc metyl.

Cũng tốt hơn là,

A là vòng benzen,

X là CO, hoặc CHOH,

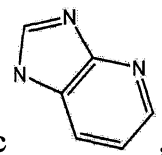
R<sub>1</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> hydroxyalkyl,

R<sub>2</sub> là phenyl, pyrazolyl, pyridin-2-onyl, hoặc thiazolyl,

trong đó R<sub>2</sub> không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, halogen và xyano; và

R<sub>3</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> alkyl.

Cũng tốt hơn là,



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc

X là CO,

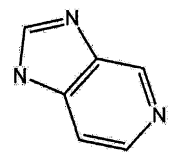
R<sub>1</sub> là hydro,

R<sub>2</sub> là phenyl,

trong đó R<sub>2</sub> được thế bằng C<sub>1-4</sub> haloalkyl, hoặc halogen, và

R<sub>3</sub> là hydro.

Cũng tốt hơn là,



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc

X là CO,

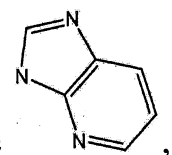
R<sub>1</sub> là hydro,

R<sub>2</sub> là phenyl, hoặc pyrrolidinyl,

trong đó R<sub>2</sub> không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập chọn từ C<sub>1-4</sub> haloalkyl và halogen, và

R<sub>3</sub> là hydro.

Cũng tốt hơn là,



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc

X là CO, hoặc CHOH,

R<sub>1</sub> là hydro,

R<sub>2</sub> là phenyl,

trong đó R<sub>2</sub> được thế bằng C<sub>1-4</sub> haloalkyl hoặc halogen, và

R<sub>3</sub> là hydro.

Các ví dụ đại diện của hợp chất có công thức hóa học 1 là như sau:

- 1) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 2) 1-(4-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 3) 1-(4-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 4) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo [4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on,
- 5) 1-(4-(3-clo-5-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 6) 1-(4-(3,5-diclophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 7) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on,
- 8) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 9) 1-(5-(2-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 10) 1-(5-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 11) 1-(5-(4-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 12) 1-(5-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 13) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo [4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

- 14) 1-(6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 15) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-3H-imidazo [4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,
- 16) 1-(5-(3-flophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 17) 1-(5-(3-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 18) 1-(5-(2-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 19) 1-(5-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,
- 20) 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-metyl-1H-benzo[d] imidazol-5-yl)benzonitril,
- 21) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-metyl-5-(3-(triflometyl)phenyl)-1H- benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 22) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-metoxyphenyl)-4-metyl-1H- benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 23) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-metyl-5-(thiazol-4-yl)-1H- benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 24) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1- yl)propan-2-on,
- 25) 1-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin- 2-yl)propan-2-on,
- 26) 1-(6-(2-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3- hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 27) 1-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3- hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

- 28) 1-(6-(4-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 29) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 30) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 31) 1-(6-(3,5-diclophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 32) 1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 33) 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 34) 1-(6-(3-clo-5-metylphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 35) 1-(6-(3-clo-5-metoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 36) 3-clo-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)benzonitril,
- 37) 1-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 38) 1-(6-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 39) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,
- 40) 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyridin-2(1H)-on,
- 41) 1-(6-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,



- 42) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-ol,
- 43) 1-(5-(2-fluorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 44) 1-(5-(3-fluorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 45) 1-(5-(4-fluorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 46) 1-(5-(3-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 47) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-ol,
- 48) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ol,
- 49) 1-(7-(3-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 50) 1-(7-(3-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 51) 1-(7-(4-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,
- 52) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ol,
- 53) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ol,
- 54) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-ol,
- 55) 1-(2-(hydroxymethyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-ol,

- 56) 1-(5-(3-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 57) 1-(2-(hydroxymetyl)-6-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 58) 1-(6-(2-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 59) 1-(6-(3-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 60) 1-(6-(4-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 61) 1-(2-(hydroxymetyl)-6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,
- 62) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol, và
- 63) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Ngoài ra, các hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được sử dụng ở dạng muối được dùng, và muối này có thể là muối cộng axit được tạo thành từ axit tự do được dùng. Axit tự do có thể là axit vô cơ và axit hữu cơ. Các ví dụ về axit vô cơ có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, axit phosphoric, và các axit tương tự. Các ví dụ về axit hữu cơ có thể bao gồm axit xitric, axit axetic, axit lactic, axit maleic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit suxinic, axit 4-toluen sulfonic, axit glutamic, axit aspartic hoặc các axit tương tự.

Muối hoặc solvat của các hợp chất có công thức hóa học 1 không được dùng có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian trong quá trình điều chế hợp chất có công thức hóa học 1, muối hoặc solvat được dùng của chúng.

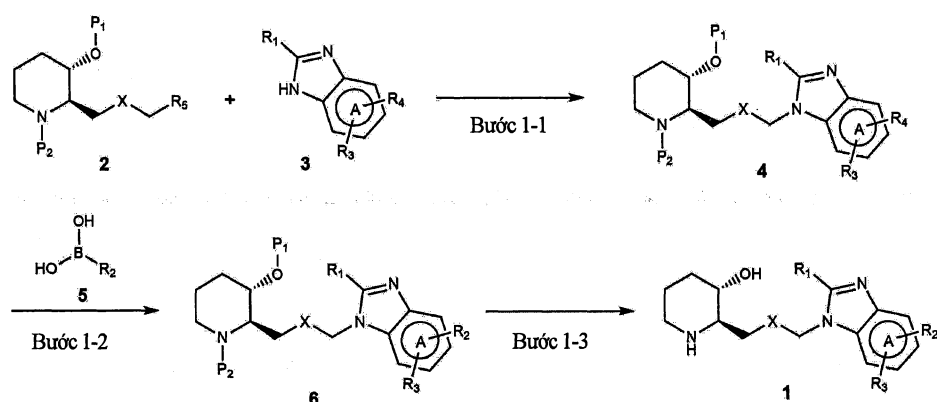
Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm muối được dùng của chúng cũng như toàn bộ các solvat và hydrat mà có thể được điều chế từ hợp chất này. Muối hoặc solvat của hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức

hóa học 1 bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Tương tự, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng kết tinh hoặc dạng không kết tinh. Khi hợp chất có công thức hóa học 1 được điều chế ở dạng kết tinh, nó có thể được hydrat hóa hoặc solvat hóa tùy ý. Sáng chế có thể bao gồm không chỉ các hydrat tỷ lệ của hợp chất có công thức hóa học 1 mà cả các hợp chất chứa lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat tỷ lệ và solvat không tỷ lệ.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 như được mô tả theo sơ đồ phản ứng 1:

Sơ đồ phản ứng 1



(trong sơ đồ phản ứng 1, A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> và R<sub>3</sub> là như được xác định trước đây, mỗi R<sub>4</sub> và R<sub>5</sub> độc lập là halogen, và mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể là (tert-butyldimethylsilyl)oxy, hoặc benzyloxycarbonyl.)

Bước 1-1 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 4 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 2 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 3 với sự có mặt của bazơ. Các bazơ vô cơ và các bazơ hữu cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về các bazơ hữu cơ có thể bao gồm diisopropyl etyl amin và triethyl amin. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về các bazơ vô cơ có thể bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, xesi cacbonat, hoặc canxi cacbonat. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimethylformamit, dimethylformsulfoxit, cloroform, dioxan, axetonitril diethyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong

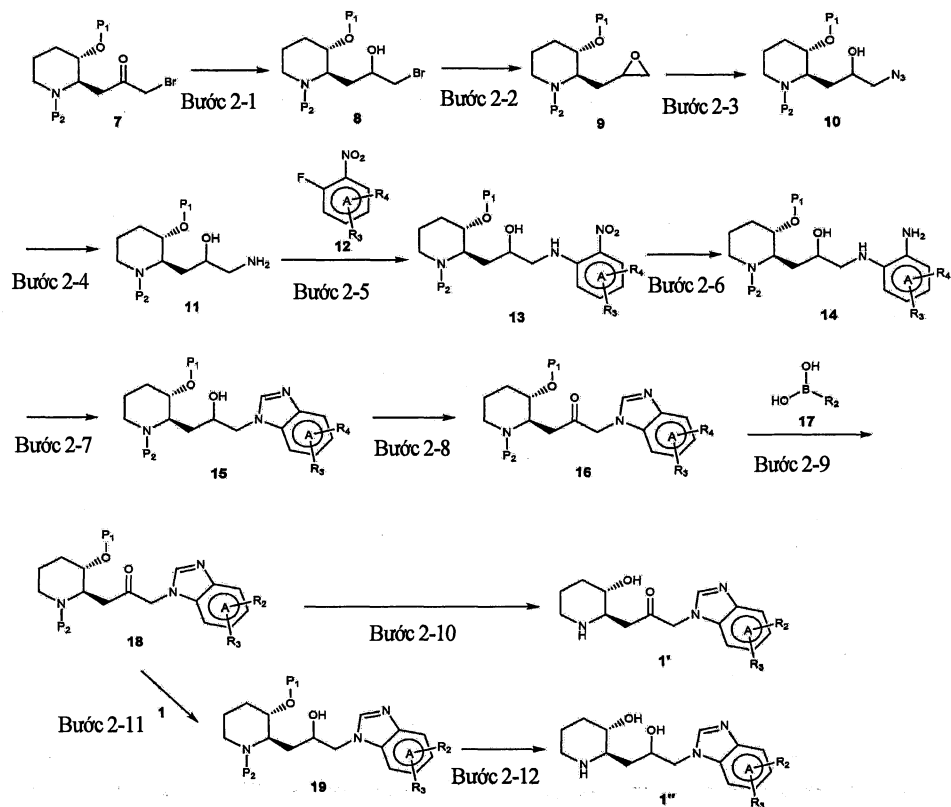
khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 1-2 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 6 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 4 và hợp chất có công thức hóa học 5 phản ứng với chất xúc tác tetrakis(triphenylphosphin)paladi, (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi với sự có mặt của các bazơ vô cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, kali xesi hoặc natri hydro cacbonat. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tert-butanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, etylen glycol dimetyl ete, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 5 phút đến 18 giờ.

Bước 1-3 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 6 phản ứng với sự có mặt của axit. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể sử dụng hoặc có thể không sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, diclometan, cloroform, toluen, dimetylformamit, dioxan, tetrahydrofuran hoặc các dung môi tương tự có thể được sử dụng, và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C trong 10 phút đến 6 giờ.

Trong ví dụ khác, hợp chất có công thức hóa học 1 trong đó  $R_1$  là hydro có thể được điều chế như mô tả theo sơ đồ phản ứng 2:

Sơ đồ phản ứng 2



(trong sơ đồ phản ứng 2, A, R<sub>2</sub> và R<sub>3</sub> là như được xác định ở trên, R<sub>4</sub> là halogen, và mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể là tert-butyldimetylsilyl)oxy, hoặc benzyloxycarbonyl.)

Bước 2-1 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 8 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 7 phản ứng với sự có mặt của bazơ. Hợp chất có công thức hóa học 7 có thể được điều chế theo phương pháp đã biết (ví dụ, McLaughlin and Evans, J Org. Chem, 2010,75: 518-521), nhưng không giới hạn ở phương pháp điều chế hợp chất này. Bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ, nhưng các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về bazơ có thể bao gồm natri borohydrua, lithi nhôm hydrua, natri cacbonat, natri format, xeri clorua, boran-tetrahydrofuran. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-2 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 9 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 8 phản ứng với sự có mặt của bazơ. Bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ, và các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về bazơ có thể bao gồm kali hydroxit, lithi hydrua, kali florua, natri hydrua, natri etoxit, kali cacbonat, hoặc kali tert-butoxit. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol,

tetrahydrofuran, axeton, dioxan, dietyl ete, diclometan, dimetylformamit, hoặc axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2-3 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 10 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 9 phản ứng trong điều kiện axit với sự có mặt của natri azit và/hoặc trimethylsilyl azit. Các axit vô cơ và các axit hữu cơ thông thường có thể được sử dụng làm axit, và các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về axit có thể bao gồm amoni clorua, tetrabutylamoni clorua, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit clohydric, hoặc axit sulfuric. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tert-butanol, axeton, dimetylformamit, axetonitril, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 48 giờ.

Bước 2-4 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 11 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 10 phản ứng với sự có mặt của bazơ. Các bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ, và các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về bazơ có thể bao gồm natri borohydrua, lithi nhôm hydrua, paladi, niken, hoặc triphenylphosphin. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dioxan, dimetylformamit, axetonitril, dietyl ete, diclometan, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 18 giờ.

Bước 2-5 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 13 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 11 và hợp chất có công thức hóa học 12 phản ứng với sự có mặt của bazơ. Các bazơ vô cơ và các bazơ hữu cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về bazơ hữu cơ có thể bao gồm diisopropyletylamin hoặc trietylamin, và các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về bazơ vô cơ có thể gồm kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, xesi cacbonat, hoặc canxi cacbonat. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2-6 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 14 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 13 phản ứng với sự có mặt của hydro và kim loại. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về kim loại có thể bao gồm paladi, niken, hoặc platin oxit. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, isopropanol,

tetrahydrofuran, dimetylformamit, etyl axetat, diclometan, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 50°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-7 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 15 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 14 phản ứng i) với sự có mặt của trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, và axit para toluensulfonic hoặc pyridini para toluensulfonat, hoặc ii) với sự có mặt của axit formic. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, axeton, cloroform, etyl axetat, diclometan, hoặc axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 120°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-8 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 16 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 15 phản ứng với chất oxy hóa. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về chất oxy hóa có thể bao gồm periodinan Dess-Martin, hydro peroxit, hoặc oxaly clorua. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như diclometan, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, toluen, cloroform, tetrahydrofuran, axeton, axetonitril dietylete, hoặc etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 30°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-9 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 18 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 16 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 17 với sự có mặt của chất xúc tác tetrakis(triphenylphosphin)paladi, (1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, và bazơ vô cơ của kali cacbonat, natri cacbonat, xesi kali hoặc natri hydro cacbonat. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tert-butanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, etylen glycol dimetyl ete, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 5 phút đến 18 giờ.

Bước 2-10 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1' bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 18 phản ứng với sự có mặt của axit. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể sử dụng hoặc không sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, diclometan, cloroform, toluen, dimetylformamit, dioxan, tetrahydrofuran hoặc chất tương tự có thể được sử dụng, và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong

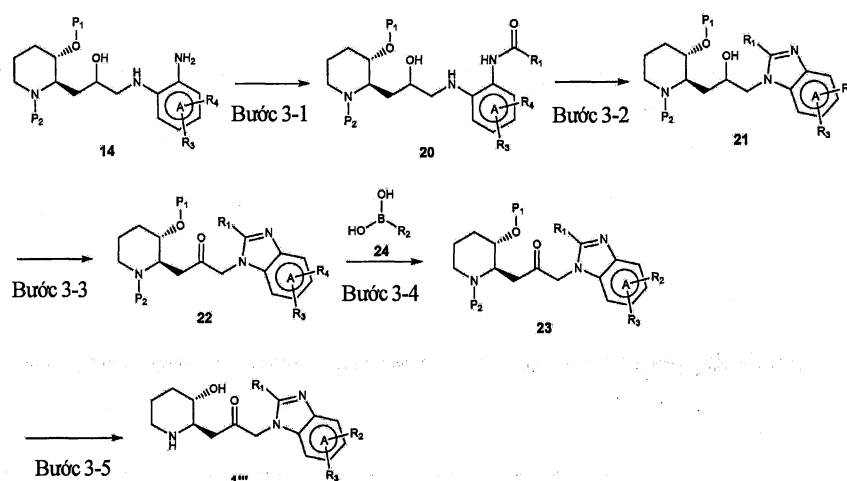
phòng đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 6 giờ.

Bước 2-11 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 19 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 18 phản ứng với sự có mặt của bazơ. Các bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ, và các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn có thể bao gồm natri borohydrua, lithi nhôm hydrua, natri cacbonat, natri format, xeri clorua, hoặc boran-tetrahydrofuran. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-12 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1" bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 19 phản ứng với sự có mặt của axit. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể sử dụng hoặc có thể không sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, diclometan, cloroform, toluen, dimetylformamit, dioxan hoặc tetrahydrofuran có thể được sử dụng, và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 6 giờ.

Trong ví dụ khác, hợp chất có công thức hóa học 1 trong đó R<sub>1</sub> là C<sub>1-4</sub>hydroxyalkyl có thể được điều chế, ví dụ, được mô tả theo sơ đồ phản ứng 3:

### Sơ đồ phản ứng 3



(trong sơ đồ phản ứng 3, A, X, R<sub>2</sub> và R<sub>3</sub> là như được xác định ở trên, R<sub>4</sub> là halogen, và mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể là (tert-butyldimethylsilyl)oxy, hoặc benzyloxycarbonyl.)



Bước 3-1 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 20 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 14 và axit carboxylic được thế  $R_1$  ( $R_1$ -COOH) phản ứng với sự có mặt của thuốc thử liên hợp amit của bis-(2-oxo-3-oxazolydinyl)phosphoryl hydroclorua, 1-etyl-(3-(3-dimethylamino)propyl)-carbodiimite hydroclorua, benzotriazol-1-yloxy-tris-(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-ol, (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, và bazơ của trietylamin, di-isopropyl etylamin, pyridin, dimetylanilin, dimethylamino pyridin hoặc natri hydroxit. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, propanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, diclometan, axetonitril, hoặc axeton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-20^{\circ}\text{C}$  đến  $80^{\circ}\text{C}$  trong khoảng thời gian từ 5 phút đến 18 giờ.

Bước 3-2 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 21 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 20 phản ứng i) với sự có mặt của trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, và axit para toluensulfonic hoặc pyridini paratoluensulfonat, hoặc ii) với sự có mặt của axit formic. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, axeton, cloroform, etyl axetat, diclometan, hoặc axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $20^{\circ}\text{C}$  đến  $120^{\circ}\text{C}$  trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 3-3 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 22 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 21 phản ứng với chất oxy hóa. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về chất oxy hóa có thể gồm periodinan Dess-Martin, hydro peroxit, hoặc oxalyl clorua. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như diclometan, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, toluen, cloroform, tetrahydrofuran, axeton, axetonitril dietylete, hoặc etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-78^{\circ}\text{C}$  đến  $30^{\circ}\text{C}$  trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

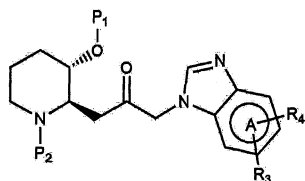
Bước 3-4 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 23 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 22 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 24 với sự có mặt của chất xúc tác như tetrakis(triphenylphosphin)paladi, (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, và bazơ vô cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, xesi kali hoặc natri hydro cacbonat. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tert-butanol, tetrahydrofuran,

toluen, dioxan, dimetylformamit, etylen glycol dimetyl ete, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 5 phút đến 18 giờ.

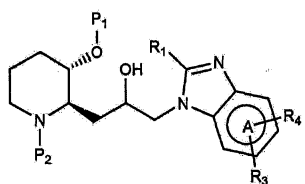
Bước 3-5 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1''' bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 23 phản ứng với sự có mặt của axit. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể sử dụng hoặc có thể không sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, diclometan, cloroform, toluen, dimetylformamit, dioxan, tetrahydrofuran hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng, và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 6 giờ.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức hóa học 16 hoặc hợp chất có công thức hóa học 21 là chất trung gian có thể được sử dụng trong điều chế hợp chất có công thức hóa học 1.

Công thức hóa học 16



Công thức hóa học 21



trong công thức hóa học 16 và 21,

Mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là nhóm bảo vệ,

A, R<sub>1</sub> và R<sub>3</sub> là như được xác định trong công thức hóa học 1, và

R<sub>4</sub> là halogen.

Tốt hơn là, mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là (tert-butyldimetylsilyl)oxy, hoặc benzyloxycarbonyl.

Cũng tốt hơn là, R<sub>4</sub> là bromo, clo, hoặc flo.

Hợp chất có công thức hóa học 16 có thể được điều chế bằng bước 2-5 đến bước 2-8 theo sơ đồ phản ứng 2 được nêu trên. Tương tự, hợp chất có công thức hóa học 21 có thể được điều chế bằng các bước 3-1 và 3-2 theo sơ đồ phản ứng 3 được nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) bất thường gây ra, chứa hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính enzym PRS và nhờ đó có thể được sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) bất thường gây ra. Các ví dụ về bệnh do hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) bất thường gây ra có thể bao gồm ung thư, bệnh viêm nhiễm, bệnh tự miễn và xơ hóa.

Như được thể hiện trong các ví dụ được mô tả dưới đây, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính enzym PRS và cũng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư một cách đáng kể. Nhờ đó, hợp chất này có thể được sử dụng hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh.

Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành nhiều loại để dùng bằng đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo quy trình bào chế thuốc chuẩn. Các chế phẩm này có thể chứa chất phụ gia như chất mang, chất phụ trợ hoặc chất pha loãng được dụng ngoài thành phần hoạt tính. Các chất mang thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, và isopropyl myristat, và chất pha loãng có thể bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin, nhưng không giới hạn ở các ví dụ này. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác mà thường được sử dụng trong quá trình bào chế dung dịch tiêm. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem để dùng tại chỗ.

Liều lượng ưu tiên của hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được thay đổi theo tình trạng và cân nặng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và thời gian sử dụng, nhưng liều lượng này có thể được lựa chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hàng ngày với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (thể trọng), và tốt hơn là nằm trong

khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (thể trọng). Có thể sử dụng một lần 1 ngày hoặc trong các liều chia nhỏ mỗi ngày thông qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Tùy thuộc vào phương pháp sử dụng, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 60% theo khối lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho các loài động vật có vú như chuột cống, chuột nhắt, động vật nuôi, con người hoặc các loài tương tự, thông qua nhiều đường dùng khác nhau. Dược phẩm có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, tiêm qua đường miệng, trực tràng, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong nội mạc tử cung hoặc trong não thất.

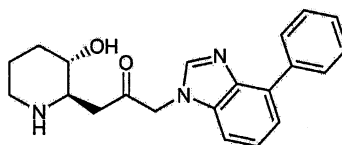
Hiệu quả có lợi

Như đã đề cập ở trên, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính enzym PRS và do đó có thể được sử dụng hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) bất thường gây ra, ví dụ, ung thư, bệnh viêm nhiễm, bệnh tự miễn và xơ hóa.

#### Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn nhờ các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế, và không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Bước 1-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (5 g, 10,32 mmol) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa metanol và tetrahydrofuran (1:1) (20 mL, 0,5 M) và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau đó,

natri borohydrua (390 mg, 10,32 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Nhiệt độ được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 12 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, tiến hành các phản ứng tiếp theo mà không cần quy trình xử lý và tinh chế.

Bước 1-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(oxiren-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat

Kali hydroxit (203 mg, 3,61 mmol) đã hòa tan với lượng nhỏ nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 1-1, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,4 g, hiệu suất hai bước: 81%).

Bước 1-3: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-azido-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(oxiren-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (3,4 g, 8,38 mmol) thu được từ bước 1-2 được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa metanol và nước (8:1) (90 mL, 0,09 mmol) có bổ sung natri azit (2,7 g, 41,92 mmol) và amoni clorua (1,3 g, 25,15 mmol) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 70°C trong 6 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 3 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,8 g, hiệu suất: 98%).

Bước 1-4: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-amino-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-azido-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,5 g, 3,34 mmol) thu được từ bước 1-3 được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa tetrahydrofuran và nước (8:2) (50 mL, 0,08 M) có bổ sung triphenyl phosphin (1,8 g,

6,69 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 9: 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2 g, hiệu suất: 81%).

Bước 1-5: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((3-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-amino-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,27 mmol) thu được từ bước 1-4 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (1 mL, 0,3 M) có bổ sung 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzen (59 mg, 0,27 mmol) và diisopropyl etyl amin (94 mg, 0,54 mmol) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (120 mg, hiệu suất: 71%).

Bước 1-6: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((2-amino-2-bromophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((3-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,19 mmol) thu được từ bước 1-5 được hòa tan trong metanol (6 mL, 0,03 M) có bổ sung một lượng Raney niken thích hợp. Sau khi nối với bong bóng hydro, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc bằng xelit và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được tiến hành không cần quy trình tinh chế.

Bước 1-7: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((2-amino-2-bromophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,20 mmol) thu được từ bước 1-6 được hòa tan trong toluen (1 mL, 0,3M) có bổ sung axit papa-toluen sulfonic (7 mg, 0,04

mmol) và triethylorthoformat (100 uL, 0,42 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:ethyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (64 mg, hiệu suất: 55%).

Bước 1-8: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (64 mg, 0,11 mmol) thu được từ bước 1-7 được hòa tan trong diclometan (1 mL, 0,1 M) có bổ sung Dess-Martin periodinan (54 mg, 0,13 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (49 mg, hiệu suất: 77%).

Bước 1-9: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-oxo-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat

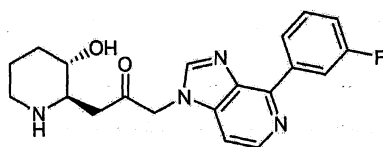
Benzyl (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (49 mg, 0,08 mmol) thu được từ bước 1-8 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (3 mL, 0,03 M) có bổ sung axit phenylboronic (15 mg, 0,12 mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) (19 mg, 0,02 mmol) và dung dịch natri cacbonat chứa nước 2M (300 uL, 0,3 M) và được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 45 phút bằng cách sử dụng thiết bị lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ethyl axetat 100%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42 mg, hiệu suất: 85%).

Bước 1-10: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-oxo-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat (42 mg, 0,07 mmol) thu được từ bước 1-9 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (2 mL 0,04 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat, và được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : R 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,64 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

Ví dụ 2: Điều chế 1-(4-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 2-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (204 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (4 mL, 0,25 M) có bổ sung kali cacbonat (285 mg, 2,06 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (500 mg, 1,03 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (554 mg, hiệu suất: 89%).

Bước 2-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(4-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat



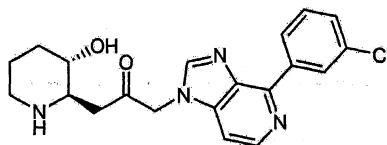
Benzyl (2R,3S)-3-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (91 mg, 0,15 mmol) thu được từ bước 2-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 mL, 0,05 M) có bổ sung lần lượt axit (3-flophenyl)boronic (31 mg, 0,23 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (35 mg, 0,03 mmol) và natri cacbonat 2M (0,3 mL, 0,61 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61 mg, hiệu suất: 65%).

Bước 2-3: Điều chế 1-(4-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(3-(4-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (61 mg, 0,10 mmol) thu được từ bước 2-2 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL 0,03 M) và sau đó khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 52%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,64 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 5,46 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,12 (bs, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,81 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (d, 1H), 1,23-1,46 (m, 3H).

Ví dụ 3: Điều chế 1-(4-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

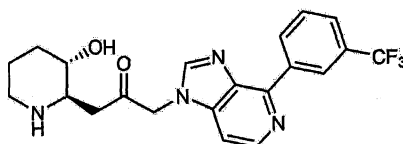


Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 33%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ là axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-

flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 5,42 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,24-1,43 (m, 3H).

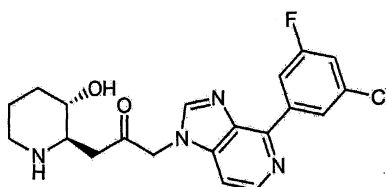
Ví dụ 4: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 39%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ là axit (3-triflometyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,16 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,09 (bs, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,27-1,44 (m, 3H).

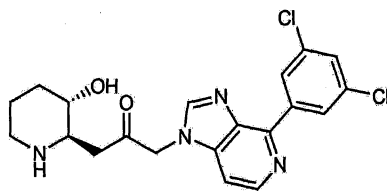
Ví dụ 5: Điều chế 1-(4-(3-clo-5-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 34%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ là axit (3-clo-5-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,25-1,40 (m, 3H).

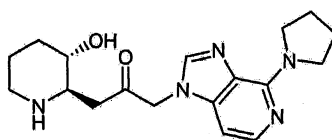
Ví dụ 6: Điều chế 1-(4-(3,5-diclophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,



Hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 36%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ là axit (3,5-diclophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,85 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,93 bs, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,25-1,41 (m, 3H).

Ví dụ 7: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on,



Bước 7-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (554 mg, hiệu suất: 89%) thu được từ 4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (204 mg, 1,03 mmol), theo cách tương tự như trong bước 2-1 của ví dụ 2.

Bước 7-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

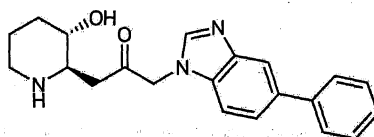
Benzyl (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,17 mmol) thu được từ bước 7-1 được hòa tan trong etanol (3 mL, 0,05 M) có bổ sung lần lượt pyrolidin (27  $\mu\text{L}$ , 0,33 mmol) và triethylamin (93  $\mu\text{L}$ , 0,66 mmol) và sau đó khuấy trong điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ  $80^\circ\text{C}$  trong 72 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (88 mg, hiệu suất: 89%).

Bước 7-3: Điều chế (2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (88 mg, 0,15 mmol) thu được từ bước 7-2 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (3 mL, 0,05 M) và sau đó khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng diethylene để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 45%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,87 (s, 1H), 87,73 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,23 (s, 1H), 2,87-3,09 9m, 2H), 2,78 (S, 1H), 1,94 (m, 5H), 1,64 (d, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,31 (s, 2H).

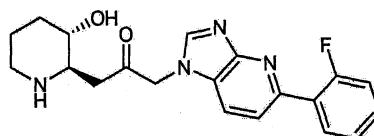
Ví dụ 8: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,34 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H)

Ví dụ 9: Điều chế 1-(5-(2-fluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 9-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (245 mg, 1,24 mmol) được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (5 mL, 0,25 M) có bổ sung kali cacbonat (324 mg, 2,48 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (600 mg, 1,24 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300 mg, hiệu suất: 40%).

Bước 9-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(2-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (50 mg, 0,08 mmol) thu được từ bước 9-1 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (2 mL, 0,05 M) có bổ sung lần lượt axit (2-flophenyl)boronic (18 mg, 0,13 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (20 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat 2M (0,2 mL, 0,33 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, hiệu suất: 78%).

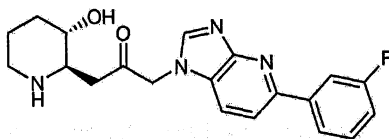
Bước 9-3: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(2-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (40 mg, 0,06 mmol) thu được từ bước 9-2 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL, 0,02 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm

lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 5,40 (dd, 2H), 4,86 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

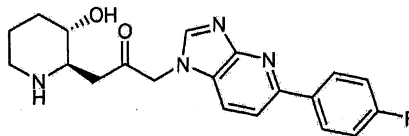
Ví dụ 10: Điều chế 1-(5-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 72%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 9, ngoại trừ là axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,99 (t, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 11: Điều chế 1-(5-(4-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

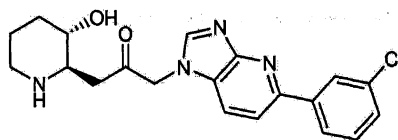


Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 9, ngoại trừ là axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,39 (dd, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m,

1H).

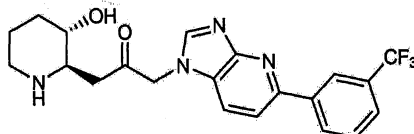
Ví dụ 12: Điều chế 1-(5-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 9, ngoại trừ là axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-clophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

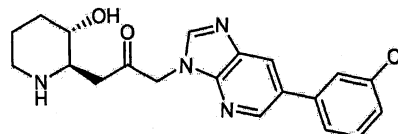
Ví dụ 13: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,



Hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 9, ngoại trừ là axit 3-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-clophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 5,42 (dd, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 14: Điều chế 1-(6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 14-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-

oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (204 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (3 mL, 0,34 M) có bổ sung kali cacbonat (285 mg, 2,06 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (500 mg, 1,03 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (266 mg, hiệu suất: 43%).

Bước 14-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (75 mg, 0,13 mmol) thu được từ bước 14-1 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (2 mL, 0,07 M) có bổ sung lần lượt axit (3-clophenyl)boric (29 mg, 0,19 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (30 mg, 0,03 mmol) và natri cacbonat 2M (0,25 mL, 0,5 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62 mg, hiệu suất: 78%).

Bước 14-3: 1-(6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

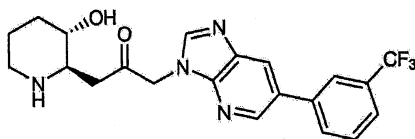
Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (62 mg, 0,1 mmol) thu được từ bước 14-2 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL, 0,03 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó



được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 75%).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,65 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

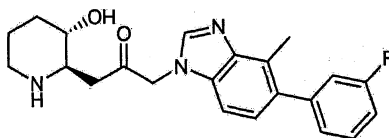
Ví dụ 15: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (33 mg, hiệu suất: 76%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 14, ngoại trừ là axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-clophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,70 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 16: Điều chế 1-(5-(3-flophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 16-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol (86,53 mg, 0,41 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL, 0,20 M), kali cacbonat (114,09 mg, 0,83 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, benzyl

(2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (200 mg, 0,41 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:ethyl axetat = 5:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (217 mg, hiệu suất: 86%).

Bước 16-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(3-flophenyl)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

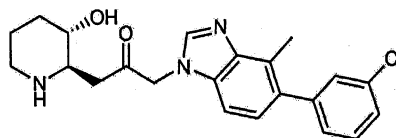
Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (50 mg, 0,08 mmol) thu được từ bước 16-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1,5 mL, 0,05 M) có bổ sung lần lượt axit (3-flophenyl)boronic (16,79 mg, 0,12 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (23,11 mg, 0,02 mmol), và natri cacbonat 2M (0,3 mL, 0,27 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:ethyl axetat = 1:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36,3 mg, hiệu suất: 72%).

Bước 16-3: Điều chế 1-(5-(3-flophenyl)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(3-flophenyl)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (36,3 mg, 0,06 mmol) thu được từ bước 16-2 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (2 mL, 0,03 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 48%).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,08 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,38-5,5,30 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H).

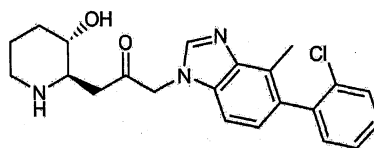
Ví dụ 17: Điều chế 1-(5-(3-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 55%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H) 7,10 (s, 1H) 5,39-5,30 (m, 2H), 4,81 (d, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,96-2,92 (dd, 1H), 2,81 (d, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,57 (d, 1 H), 1,38-1,26 (m, 1H).

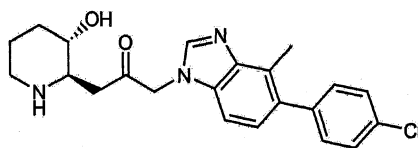
Ví dụ 18: Điều chế 1-(5-(2-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,0 mg, hiệu suất: 14,8%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (2-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H) 7,37-7,28 (m, 3H) 7,04 (d, 1H), 3,49-3,48 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,62 (t, 1H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 1,77 (d, 1H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H).

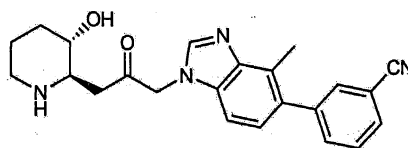
Ví dụ 19: Điều chế 1-(5-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,0 mg, hiệu suất: 15,4%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (4-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,39-37 (m, 1H).

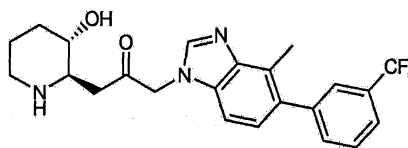
Ví dụ 20: Điều chế 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (3,5 mg, hiệu suất: 20,8%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (3-xyanophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,40-38 (m, 1H).

Ví dụ 21: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-metyl-5-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on

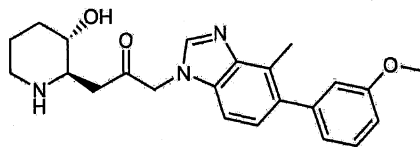


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,6 mg, hiệu suất: 38,2%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H),

2,04 (d, 1H), 1,72 (d, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H).

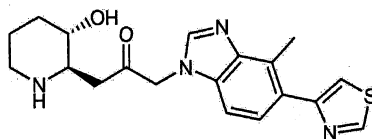
Ví dụ 22: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-metoxyphe-nyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,0 mg, hiệu suất: 33,5%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (3-metoxyphe-nyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,91-6,87 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,88-2,87 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H).

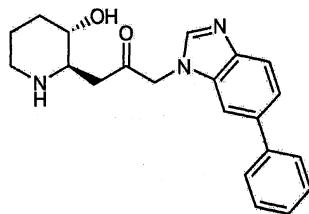
Ví dụ 23: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-metyl-5-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 50%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 16, ngoại trừ là axit (thiazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,21-1,37 (m, 2H).

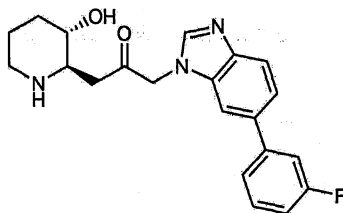
Ví dụ 24: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-3-flo-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,37 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,22 (m, 1H)

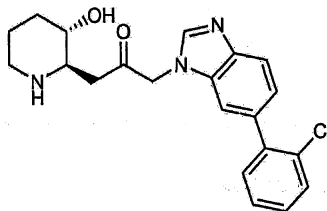
Ví dụ 25: Điều chế 1-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 77%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flo-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 5,38 (dd, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H)

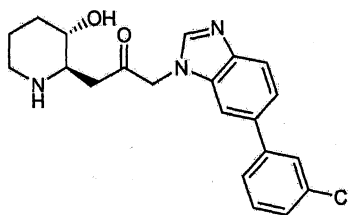
Ví dụ 26: Điều chế 1-(6-(2-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (2-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,33 (t, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

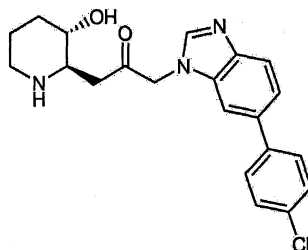
Ví dụ 27: Điều chế 1-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 72%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 28: Điều chế 1-(6-(4-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

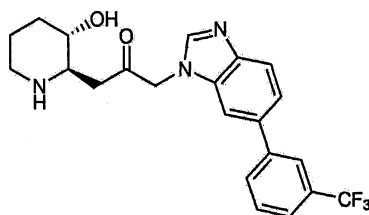


Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như

trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (4-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 5,39 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

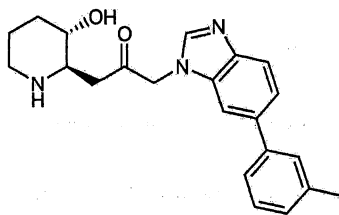
Ví dụ 29: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflormetyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 73%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-trifllophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 30: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on

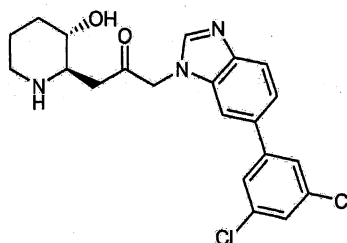


Hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-metylphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,41 (dd, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H)

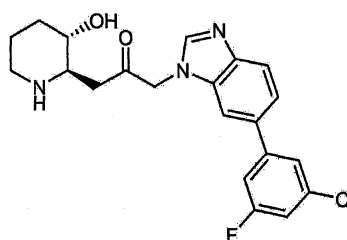
Ví dụ 31: Điều chế 1-(6-(3,5-diclophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 77%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-flu-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flu-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3,5-diclophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 5,41 (dd, 2H), 4,89 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,92 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 32: Điều chế 1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

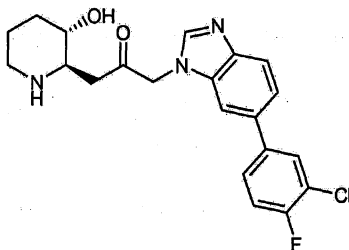


Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-flu-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flu-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-clo-5-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H),

2,85 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

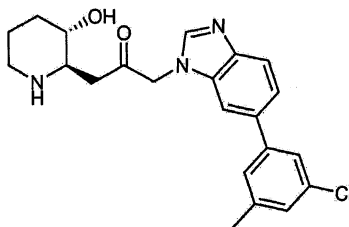
Ví dụ 33: Điều chế 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 74%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-flu-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flu-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-clo-4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 5,39 (dd, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

Ví dụ 34: Điều chế 1-(6-(3-clo-5-metylphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

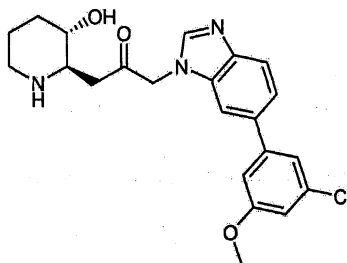


Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-flu-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flu-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-clo-5-metylphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,38 (dd, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,92 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

Ví dụ 35: Điều chế 1-(6-(3-clo-5-metoxypheyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-

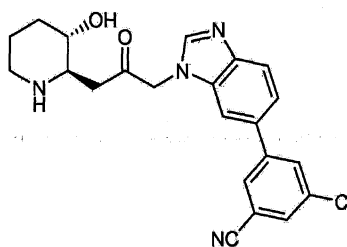
hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-chloro-5-metoxypheyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,91 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

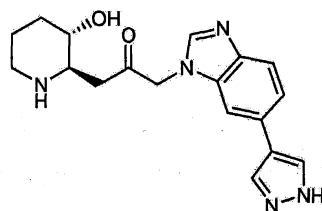
Ví dụ 36: Điều chế 3-chloro-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 69%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-chloro-5-xyanophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,14 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,90 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

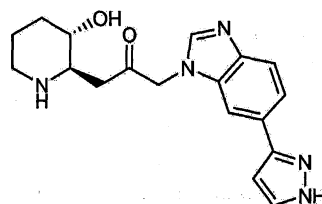
Ví dụ 37: Điều chế 1-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 50%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

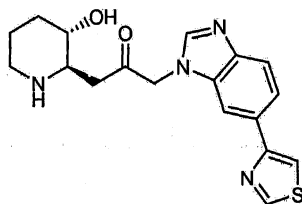
Ví dụ 38: Điều chế 1-(6-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 60%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (1-(tert-butoxy-carbonyl)-1H-pyrazol-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

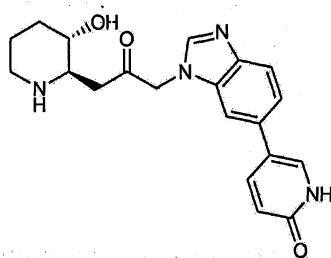
Ví dụ 39: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 62%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit thiazol-4-yl boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

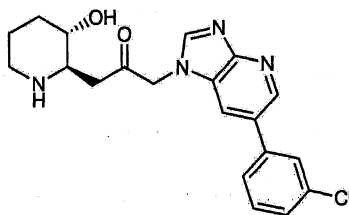
Ví dụ 40: Điều chế 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyridin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 55%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluor-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluor-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,06 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,33 (dd, 2H), 4,90 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

Ví dụ 41: Điều chế 1-(6-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 41-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (204 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (3 mL, 0,34 M) có bổ sung kali cacbonat (285 mg, 2,06 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (500 mg, 1,03 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (266 mg, hiệu suất: 43%).

Bước 41-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

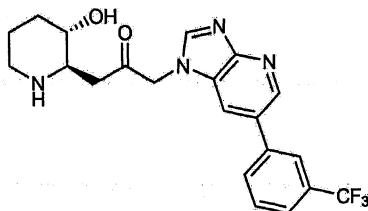
Benzyl (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (75 mg, 0,13 mmol) thu được từ bước 41-1 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (2 mL, 0,07 M) có bổ sung lần lượt axit (3-clophenyl)boronic (29 mg, 0,19 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (30 mg, 0,03 mmol) và natri cacbonat 2M (0,25 mL, 0,5 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62 mg, hiệu suất: 78%).

Bước 41-3: Điều chế 1-(6-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxylpiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (62 mg, 0,1 mmol) thu được từ bước 41-2 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL, 0,03 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng diethylene để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 75%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,76 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,43 (dd, 2H), 4,86 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

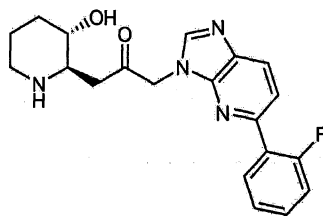
Ví dụ 42: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (33 mg, hiệu suất: 76%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 41, ngoại trừ là axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-clophenyl)boronic.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,80 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 5,45 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 43: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 43-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (245 mg, 1,24 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 mL, 0,25 M) có bổ sung kali cacbonat (324 mg, 2,48 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (600 mg, 1,24 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300 mg, hiệu suất: 40%).

Bước 43-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(2-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (50 mg, 0,08 mmol) thu được từ bước 43-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL, 0,05 M) có bổ sung lần lượt axit (2-flophenyl)boronic (18 mg, 0,13 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (20 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat 2M (0,2 mL, 0,33 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, hiệu suất: 78%).

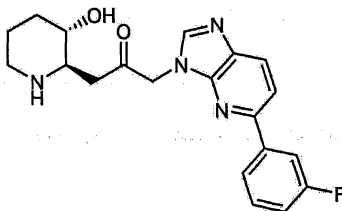
Bước 43-3: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(2-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (40 mg, 0,06 mmol) thu được từ bước 43-2 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL, 0,02 M) và được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,38 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 3,01 (dd, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,356 (t, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

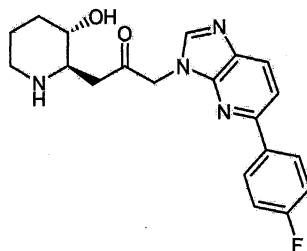
Ví dụ 44: Điều chế 1-(5-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 72%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 43, ngoại trừ là axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flophenyl)boronic.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,24 (dt, 1H), 5,41 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

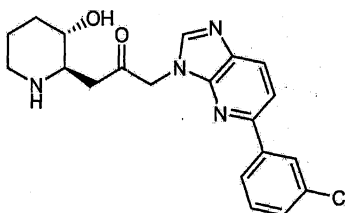
Ví dụ 45: Điều chế 1-(5-(4-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 43, ngoại trừ là axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,17 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,31 (t, 2H), 5,38 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

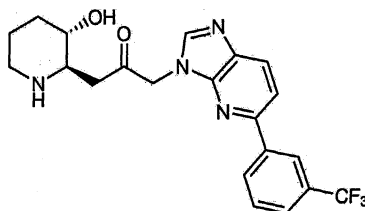
Ví dụ 46: Điều chế 1-(5-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 43, ngoại trừ là axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,79 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

Ví dụ 47: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-(triflometyl)phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on

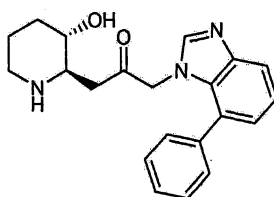


Hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như

trong ví dụ 43, ngoại trừ là axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flophenyl)boronic.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,44 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 5,42 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 3,03 (d, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

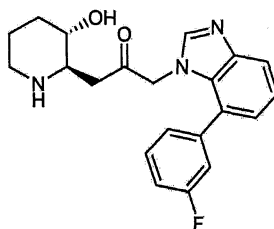
Ví dụ 48: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 65%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flo-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,15 (m, 1H)

Ví dụ 49: Điều chế 1-(7-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

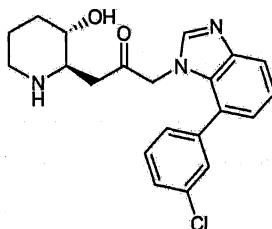


Hợp chất nêu ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flo-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,87 (dd, 2H), 4,61 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,36

(d, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,51 (d, 1H), 1,27 (m, 1H)

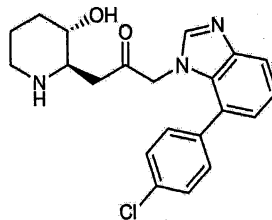
Ví dụ 50: Điều chế 1-(7-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 76%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flo-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,13 (m, 1H)

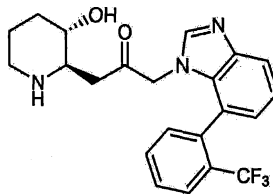
Ví dụ 51: Điều chế 1-(7-(4-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,



Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 72%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flo-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (4-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,25 (m, 1H)

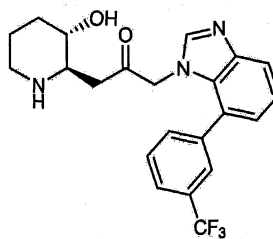
Ví dụ 52: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(2-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 55%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (2-triflophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,99 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,14 (m, 1H)

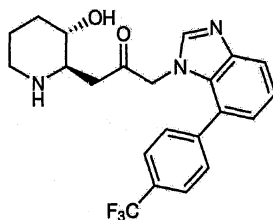
Ví dụ 53: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 64%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (3-triflophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,79 (d, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,17 (m, 1H)

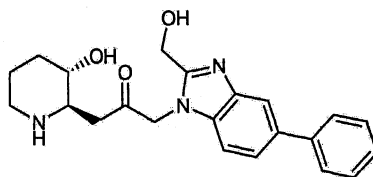
Ví dụ 54: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-bromo-2-flu-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-bromo-3-flu-2-nitrobenzen trong bước 1-5 của ví dụ 1, và axit (4-triflophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 1-9 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,53 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

Ví dụ 55: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Bước 55-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-amino-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (980 mg, 2,21 mmol) thu được từ bước 1-4 của ví dụ 1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL, 0,22 M) có bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,77 mL, 4,43 mmol) và 4-bromo-1-flu-2-nitrobenzen (487 mg, 2,21 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lóp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (580 mg, hiệu suất: 42%).

Bước 55-2: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)axetamido)phenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (550 mg, 0,88 mmol) thu được từ bước 55-1 được hòa tan trong rượu metylic (6 mL, 0,15 M) có bổ sung Raney niken (1 mL), được nạp đầy khí hydro và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng được hoàn thành, lớp hữu cơ được làm khô và sau đó được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL, 0,09 M) có bổ sung axit 2-((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)axetic (280 mg, 0,88 mmol), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (502 mg, 1,32 mmol), và diisopropyletylamin (0,38 mL, 2,21 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (365 mg, hiệu suất: 46%).

Bước 55-3: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-(2-((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)axetamido)phenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (163 mg, 0,18 mmol) thu được từ bước 55-2 được bổ sung và hòa tan trong axit axetic (6 mL, 0,03 M) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (144 mg, hiệu suất: 92%).

Bước 55-4: Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (144 mg, 0,17 mmol) thu được từ bước 55-3 được hòa tan trong diclometan (5 mL, 0,04 M) có bổ sung 1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (105 mg, 0,25 mmol) ở nhiệt độ

0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:ethyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126 mg, hiệu suất: 88%).

Bước 55-5: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (63 mg, 0,07 mmol) thu được từ bước 55-4 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL, 0,04 M) có bổ sung lần lượt axit phenylboronic (13 mg, 0,11 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (17 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat 2M (0,15 mL, 0,29 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (hexan:ethyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 41%).

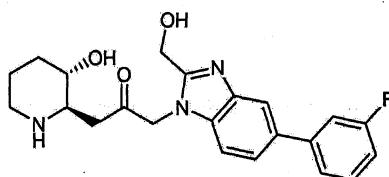
Bước 55-6: Điều chế 1-(2-(hydroxymethyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (26 mg, 0,03 mmol) thu được từ bước 55-5 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL, 0,02 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng diethylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, hiệu suất: 70%).



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 5,38 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

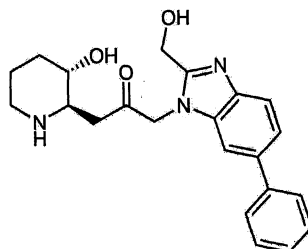
Ví dụ 56: Điều chế 1-(5-(3-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 55, ngoại trừ là axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 55-5 của ví dụ 55.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

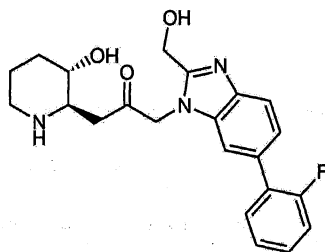
Ví dụ 57: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-6-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 55, ngoại trừ là 4-bromo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 56-1 của ví dụ 55.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 5,42 (dd, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,245 (m, 2H).

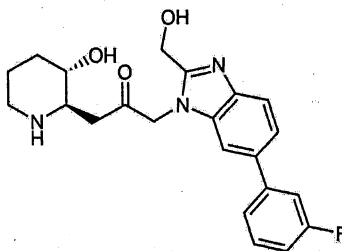
Ví dụ 58: Điều chế 1-(6-(2-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 55, ngoại trừ là 4-bromo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 55-1 của ví dụ 55, và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 55-5 của ví dụ 55.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 5,39 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

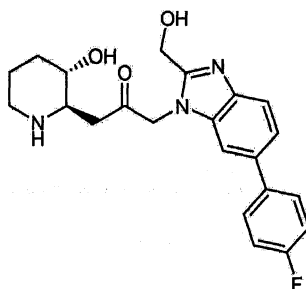
Ví dụ 59: Điều chế 1-(6-(3-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (16 mg, hiệu suất: 78%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 55, ngoại trừ là 4-bromo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 55-1 của ví dụ 55, và axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 55-5 của ví dụ 55.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 5,43 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,82 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).

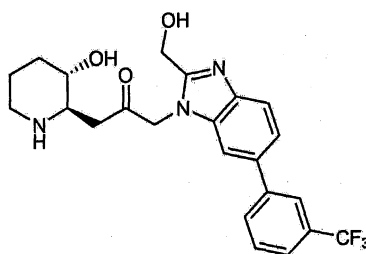
Ví dụ 60: Điều chế 1-(6-(4-flophenyl)-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 55, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzen trong bước 55-1 của ví dụ 55, và axit (4-fluorophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 55-5 của ví dụ 55.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 5,44 (dd, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

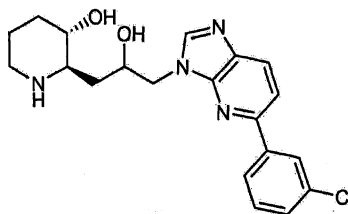
Ví dụ 61: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-6-(3-(trifluorometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 73%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 55, ngoại trừ là 4-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzen trong bước 55-1 của ví dụ 55, và axit (3-trifluorophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong bước 55-5 của ví dụ 55.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,00 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 5,46 (dd, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

Ví dụ 62: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-(3-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Bước 62-1: Điều chế benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(3-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat

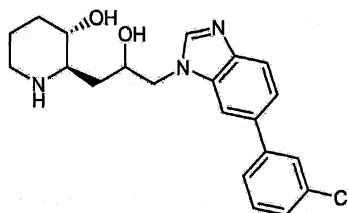
Benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(3-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (110 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong rượu metylic (5 mL, 0,03 M) có bổ sung natri borohydrua (20 mg, 0,52 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (94 mg, hiệu suất: 85%).

Bước 62-2: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-(3-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol

(2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(3-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (37 mg, 0,06 mmol) thu được từ bước 62-1 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 6N (3 mL, 0,02 M) và sau đó được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH 7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch hỗn hợp chứa cloroform và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tái kết tinh bằng diethyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 76%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,21 (m, 1H).

Ví dụ 63: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 73%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 62, ngoại trừ là benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,54 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 2H).

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym PRS

Để xác nhận hoạt tính sinh học của các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ, tiến hành tính toán % ức chế hoặc giá trị  $\text{IC}_{50}$  của hoạt tính enzym PRS (enzym phosphoribosylpyrophosphat synthetaza).

Cụ thể, phần tương ứng với PRS trong cADN của EPRS được tách dòng phụ, và protein PRS có độ tinh khiết cao thu được được tinh chế và sử dụng trong thử nghiệm này. Các hợp chất (1  $\mu\text{M}$ ) điều chế được trong các ví dụ được bổ sung vào dung dịch đệm phản ứng (20 mM  $\text{KPO}_4$  (pH 7,4), 6 mM  $\text{MgAc}$ , 5 mM ATP, 400 mg/mL tARN, 0,5 mM DTT, 20 mCi [ $^3\text{H}$ ]prolin (1 mCi/mL)) và được để phản ứng ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút. Phản ứng được kết thúc bằng giấy 3M mà trước đó đã được làm khô bằng cách bổ sung thêm 5% TCA. Độ phóng xạ được đo bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng.

% ức chế và giá trị  $\text{IC}_{50}$  của các hợp chất tương ứng được tính toán và phân tích bằng cách sử dụng Microsoft Excel hoặc Sigma Plot 8.0. Các kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. Trong bảng 1, các kết quả được chia thành A, B và C dựa theo khoảng giá trị của

IC<sub>50</sub>. Trường hợp mà IC<sub>50</sub> thu được bằng 100nM hoặc ít hơn được thể hiện là "A", trường hợp mà IC<sub>50</sub> nằm trong khoảng từ 100 đến 500nM được thể hiện là "B", và trường hợp mà IC<sub>50</sub> bằng 500 nM hoặc cao hơn được thể hiện là "C".

Bảng 1

| Ví dụ | IC <sub>50</sub> PRS | Ví dụ | IC <sub>50</sub> PRS | Ví dụ | IC <sub>50</sub> PRS | Ví dụ | IC <sub>50</sub> PRS |
|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|
| 1     | B                    | 17    | B                    | 33    | A                    | 49    | A                    |
| 2     | C                    | 18    | C                    | 34    | A                    | 50    | B                    |
| 3     | C                    | 19    | B                    | 35    | A                    | 51    | B                    |
| 4     | C                    | 20    | C                    | 36    | A                    | 52    | C                    |
| 5     | C                    | 21    | B                    | 37    | A                    | 53    | C                    |
| 6     | C                    | 22    | C                    | 38    | B                    | 54    | B                    |
| 7     |                      | 23    | A                    | 39    | B                    | 55    | C                    |
| 8     | C                    | 24    | A                    | 40    | C                    | 56    | C                    |
| 9     | C                    | 25    | A                    | 41    | A                    | 57    | A                    |
| 10    | C                    | 26    | A                    | 42    | B                    | 58    | A                    |
| 11    | C                    | 27    | A                    | 43    | B                    | 59    | A                    |
| 12    | C                    | 28    | A                    | 44    | A                    | 60    | A                    |
| 13    | C                    | 29    | A                    | 45    | A                    | 61    | B                    |
| 14    | B                    | 30    | A                    | 46    | A                    | 62    | A                    |
| 15    | C                    | 31    | A                    | 47    | A                    | 63    | B                    |
| 16    | B                    | 32    | A                    | 48    | B                    |       |                      |

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm ức chế sự sinh trưởng của tế bào ung thư

Các tế bào NCI-H460, dòng tế bào ung thư phổi, được nuôi cấy trong tủ áp CO<sub>2</sub> 5%, 37°C sử dụng bình thót cổ cho 75 cm<sup>2</sup> dịch nuôi cấy mô. Đĩa 96 lỗ được sử dụng để đánh giá. Các đĩa này đã được chuẩn bị bằng cách áp dụng các nồng độ khác nhau trong khoảng từ 6000 đến 12000 tế bào/lỗ theo tỷ lệ sinh trưởng của các dòng tế bào này. Môi trường chứa 5% FBS được phân phối với thể tích là 200 µL/lỗ và được sử dụng. Môi trường được nuôi cấy trong 24 giờ. Sau khi xác nhận tình trạng của tế bào và dạng phân phối của đĩa 96 lỗ dưới kính hiển vi, các tế bào này được sử dụng cho các thử nghiệm tiếp theo. Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá ở các nồng độ 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,03, 0,01 µM. Sau khi loại bỏ môi trường đã có sẵn, các hợp chất với nhiều nồng độ khác nhau được xử lý với lượng là 200 µL/lỗ. Các đĩa được xử lý bằng các hợp chất này được nuôi cấy tiếp trong 48 giờ, và xác định các tế bào có khả năng sống được bằng thử nghiệm MTT để tính toán các giá trị IC<sub>50</sub>.

% ức chế và giá trị IC<sub>50</sub> của các hợp chất tương ứng được tính toán và phân tích bằng cách sử dụng Sigma Plot 8.0. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2 dưới đây. Trong bảng 2,

các kết quả được chia thành A, B và C dựa theo khoảng giá trị của  $IC_{50}$ . Trường hợp mà  $IC_{50}$  thu được bằng 3  $\mu M$  hoặc ít hơn được thể hiện là "A", trường hợp mà  $IC_{50}$  nằm trong khoảng từ 3 đến 10  $\mu M$  được thể hiện là "B", và trường hợp mà  $IC_{50}$  bằng 10  $\mu M$  hoặc cao hơn được thể hiện là "C".

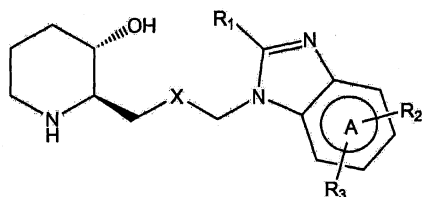
Bảng 2

| Ví dụ | $IC_{50}$ NCI-H460 | Ví dụ | $IC_{50}$ NCI-H460 | Ví dụ | $IC_{50}$ NCI-H460 | Ví dụ | $IC_{50}$ NCI-H460 |
|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|
| 1     | C                  | 24    | B                  | 36    | B                  | 49    | A                  |
| 7     | C                  | 25    | A                  | 37    | C                  | 50    | C                  |
| 8     | C                  | 26    | B                  | 38    | C                  | 51    | C                  |
| 14    | C                  | 27    | A                  | 39    | C                  | 54    | C                  |
| 16    | C                  | 28    | B                  | 40    | C                  | 56    | C                  |
| 17    | C                  | 29    | A                  | 41    | C                  | 57    | B                  |
| 18    | C                  | 30    | B                  | 43    | A                  | 58    | B                  |
| 19    | C                  | 31    | B                  | 44    | A                  | 59    | A                  |
| 20    | C                  | 32    | A                  | 45    | B                  | 60    | C                  |
| 21    | C                  | 33    | B                  | 46    | A                  | 61    | A                  |
| 22    | C                  | 34    | B                  | 47    | A                  | 62    | C                  |
| 23    | C                  | 35    | B                  | 48    | C                  | 63    | C                  |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng của nó:

công thức hóa học 1



trong đó:

A là vòng benzen, hoặc vòng pyridin,

X là CO, hoặc CHOH,

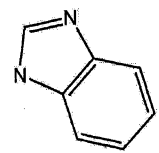
R<sub>1</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> hydroxyalkyl,

R<sub>2</sub> là phenyl, pyrazolyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, hoặc thiazolyl,

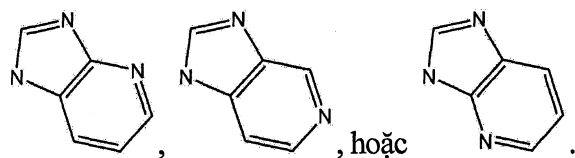
trong đó R<sub>2</sub> không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, halogen và xyano, và

R<sub>3</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc



3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

R<sub>1</sub> là hydro, hoặc hydroxymetyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

R<sub>2</sub> là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, halogen và xyano;



pyrazolyl không được thế; pyridin-2-onyl không được thế; pyrrolidinyl không được thế; hoặc thiazolyl không được thế.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

$R_2$  không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ methyl, metoxy, triflometyl, flo, clo và xyano.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

$R_3$  là hydro, hoặc methyl.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

A là vòng benzen,

X là CO, hoặc CHOH,

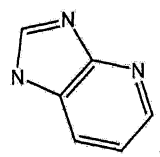
$R_1$  là hydro, hoặc  $C_{1-4}$  hydroxyalkyl,

$R_2$  là phenyl, pyrazolyl, pyridin-2-onyl, hoặc thiazolyl,

trong đó  $R_2$  không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  haloalkyl, halogen và xyano; và

$R_3$  là hydro, hoặc  $C_{1-4}$  alkyl.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc

X là CO,

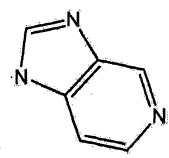
$R_1$  là hydro,

$R_2$  là phenyl, hoặc pyrrolidinyl,

trong đó  $R_2$  không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập chọn từ  $C_{1-4}$  haloalkyl và halogen, và

$R_3$  là hydro.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc

X là CO,

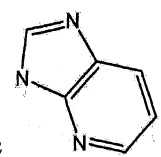
R<sub>1</sub> là hydro,

R<sub>2</sub> là phenyl, hoặc pyrrolidinyl,

trong đó R<sub>2</sub> không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-4</sub> haloalkyl và halogen, và

R<sub>3</sub> là hydro.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:



A, cùng với vòng imidazol ngưng tụ với A, tạo thành cấu trúc

X là CO, hoặc CHOH,

R<sub>1</sub> là hydro,

R<sub>2</sub> là phenyl,

trong đó R<sub>2</sub> được thế bằng C<sub>1-4</sub> haloalkyl, hoặc halogen, và

R<sub>3</sub> là hydro.

11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức hóa học 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

2) 1-(4-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

3) 1-(4-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

4) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo

[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on,

5) 1-(4-(3-clo-5-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

6) 1-(4-(3,5-diclophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

7) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-on,

8) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

9) 1-(5-(2-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

10) 1-(5-(3-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

11) 1-(5-(4-flophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

12) 1-(5-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

13) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

14) 1-(6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

15) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,

16) 1-(5-(3-flophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

17) 1-(5-(3-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

18) 1-(5-(2-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

piperidin-2-yl)propan-2-on,

19) 1-(5-(4-clophenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

20) 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)benzonitril,

21) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-metyl-5-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

22) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-metoxyphenyl)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

23) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4-metyl-5-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

24) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

25) 1-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

26) 1-(6-(2-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

27) 1-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

28) 1-(6-(4-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

29) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

30) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

31) 1-(6-(3,5-diclophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

32) 1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy

piperidin-2-yl)propan-2-on,

33) 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

34) 1-(6-(3-clo-5-metylphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

35) 1-(6-(3-clo-5-metoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

36) 3-clo-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)benzonitril,

37) 1-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

38) 1-(6-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

39) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

40) 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyridin-2(1H)-on,

41) 1-(6-(3-clophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

42) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

43) 1-(5-(2-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

44) 1-(5-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

45) 1-(5-(4-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy piperidin-2-yl)propan-2-on,

46) 1-(5-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy

piperidin-2-yl)propan-2-on,

47) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3H-imidazo  
[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,

48) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-  
yl)propan-2-on,

49) 1-(7-(3-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-  
2-yl)propan-2-on,

50) 1-(7-(3-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy  
piperidin-2-yl)propan-2-on,

51) 1-(7-(4-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxy  
piperidin-2-yl)propan-2-on,

52) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]  
imidazol-1-yl)propan-2-on,

53) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]  
imidazol-1-yl)propan-2-on,

54) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]  
imidazol-1-yl)propan-2-on,

55) 1-(2-(hydroxymethyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-  
hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

56) 1-(5-(3-fluorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-  
3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

57) 1-(2-(hydroxymethyl)-6-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-  
hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

58) 1-(6-(2-fluorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-  
3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

59) 1-(6-(3-fluorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-  
3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

60) 1-(6-(4-fluorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-

3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

61) 1-(2-(hydroxymetyl)-6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

62) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol, và

63) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó.

13. Dược phẩm để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị ung thư, bệnh viêm nhiễm, bệnh tự miễn hoặc xơ hóa, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó.

14. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 16 bao gồm các bước:

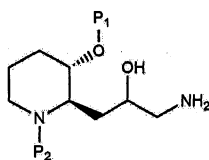
1) cho hợp chất có công thức hóa học 11 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 12 với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 13;

2) cho hợp chất có công thức hóa học 13 phản ứng với sự có mặt của hydro và kim loại để điều chế hợp chất có công thức hóa học 14;

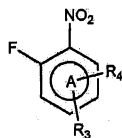
3) cho hợp chất có công thức hóa học 14 phản ứng i) với sự có mặt của trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, và axit para toluensulfonic hoặc pyridini para toluensulfonat, hoặc ii) với sự có mặt của axit formic, để điều chế hợp chất có công thức hóa học 15; và

4) cho hợp chất có công thức hóa học 15 phản ứng với chất oxy hóa để điều chế hợp chất có công thức hóa học 16:

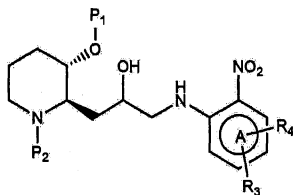
công thức hóa học 11



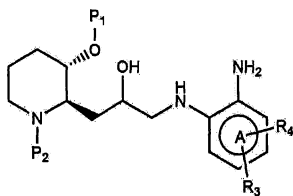
công thức hóa học 12



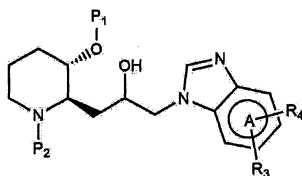
công thức hóa học 13



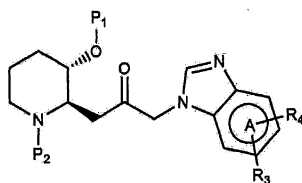
công thức hóa học 14



công thức hóa học 15



công thức hóa học 16



trong công thức hóa học 11 đến 16,

mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là (tert-butyldimethylsilyl)oxy, hoặc benzyloxycarbonyl,

A là vòng benzen, hoặc vòng pyridin,

R<sub>3</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> alkyl, và

R<sub>4</sub> là halogen.

15. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 21 bao gồm các bước sau:

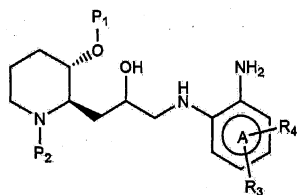
1) cho hợp chất có công thức hóa học 14 và axit carboxylic được thế R<sub>1</sub> (R<sub>1</sub>-COOH)



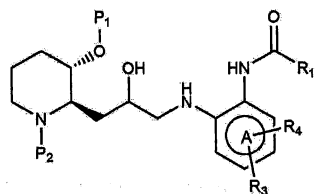
phản ứng với sự có mặt của thuốc thử liên hợp amit được chọn từ nhóm bao gồm bis-(2-oxo-3-oxazolydinyl)phosphoryl hydroclorua, 1-etyl-(3-(3-dimethylamino)propyl)-carbodiimide hydroclorua, benzotriazol-1-yloxy-tris-(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-ol, (benzotriazol-1-yloxy) tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat và O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, và bazơ được chọn từ nhóm bao gồm trietylamin, di-isopropyl etylamin, pyridin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin và natri hydroxit, để điều chế hợp chất có công thức hóa học 20; và

2) cho hợp chất có công thức hóa học 20 phản ứng i) với sự có mặt của trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, và axit para toluensulfonic hoặc pyridini para toluensulfonat, hoặc ii) với sự có mặt của axit formic để điều chế hợp chất có công thức hóa học 21:

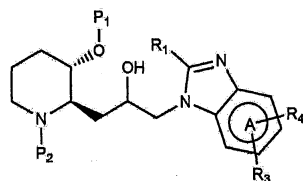
công thức hóa học 14



công thức hóa học 20



công thức hóa học 21



trong công thức hóa học 14, 20 và 21,

mỗi P<sub>1</sub> và P<sub>2</sub> độc lập là (tert-butyldimethylsilyl)oxy, hoặc benzyloxycarbonyl,

A là vòng benzen, hoặc vòng pyridin,

R<sub>1</sub> là hydro, hoặc C<sub>1-4</sub> hydroxyalkyl,

$R_3$  là hydro, hoặc  $C_{1-4}$  alkyl, và  
 $R_4$  là halogen.