



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

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

(11)



1-0030505

(51)⁷ C07D 413/14; A61K 31/437; A61P 35/00; C07D 403/04; C07D 403/14; A61K 31/4184; C07D 417/04; C07D 487/04; C07D 487/08; C07D 487/10; C07F 9/50 (13) B

(21) 1-2016-02530

(22) 10/12/2014

(86) PCT/US2014/069469 10/12/2014

(87) WO 2015/089139 A1 18/06/2015

(30) 61/914,128 10/12/2013 US; 62/040,750 22/08/2014 US

(45) 25/12/2021 405

(43) 26/12/2016 345A

(73) GENZYME CORPORATION (US)

500 Kendall Street Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America

(72) KANE, John L. (US); MATTHEWS, Gloria (US); METZ, Markus (CA); KOTHE, Michael (DE); LIU, Jinyu (CN); SCHOLTE, Andrew (CA).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ KINAZA LIÊN QUAN ĐẾN TROPOMYOSIN (TRK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ NÀY

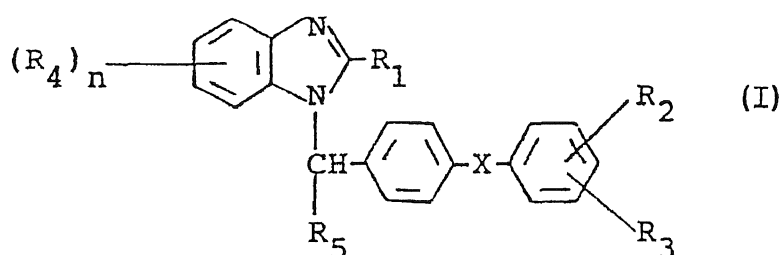
(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế kinaza có liên quan đến tropomyosin (chất ức chế Trk) là hợp chất có phân tử nhỏ hữu dụng trong việc điều trị bệnh. Chất ức chế Trk có thể được sử dụng dưới dạng dược chất và trong dược phẩm. Chất ức chế Trk hữu dụng trong việc điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, khiếm khuyết trao đổi chất ở xương và/hoặc bệnh ung thư, và cụ thể là hữu dụng trong việc điều trị viêm xương khớp (OA), chứng đau, và chứng đau kết hợp với OA. Chất ức chế Trk cũng hữu dụng để ức chế kinaza có liên quan đến tropomyosin A (TrkA), kinaza có liên quan đến tropomyosin B (TrkB), kinaza có liên quan đến tropomyosin C (TrkC), và/hoặc c-FMS (thụ thể tế bào đối với yếu tố kích thích khuẩn lạc-1 (CSF-1)).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế kinaza có liên quan đến tropomyosin (“chất ức chế Trk”). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế Trk và việc sử dụng chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk để điều trị bệnh. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng chất ức chế Trk để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, khiếm khuyết trao đổi chất ở xương và bệnh ung thư. Chất ức chế Trk theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị viêm xương khớp (OA), để điều trị chứng đau, để điều trị chứng đau sau mổ, để điều trị chứng đau kết hợp với OA, và để ức chế kinaza có liên quan đến tropomyosin A (TrkA), kinaza có liên quan đến tropomyosin B (TrkB), và/hoặc kinaza có liên quan đến tropomyosin C (TrkC), và để ức chế c-FMS (thụ thể tế bào đối với yếu tố kích thích khuẩn lạc-1 (CSF-1)).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

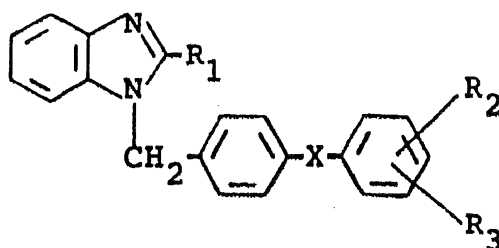
EP 0186 190 A2 bộc lộ theo điểm 1, hợp chất có công thức:



Trong đó R_1 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl bậc thấp hoặc nhóm halo alkyl(bậc thấp), R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau là nguyên tử hydro, nguyên

tử halogen, nhóm nitơ, nhóm xyano hoặc nhóm alkyl bậc thấp, nhóm xyano hoặc alkyl bậc thấp, alkenyl bậc thấp, alkynyl bậc thấp, xyclo-alkyl (bậc thấp), alkoxy bậc thấp, alkenyloxy bậc thấp, alkynyloxy bậc thấp, xyclo-alkoxy (bậc thấp), alkylthio bậc thấp, alkenylthio bậc thấp, alkynylthio bậc thấp, xyclo-alkylthio (bậc thấp), dialkylamino (bậc thấp), alkylsulfonyl bậc thấp, hoặc nhóm alkylsulfinyl bậc thấp được thể tùy ý, hoặc R_2 và R_3 được liên kết với nhau để tạo ra vòng không bão hòa hoặc vòng bão hòa, vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý chứa không lớn hơn hai nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh trong vòng, R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl bậc thấp, R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl bậc thấp, X là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, nhóm metylen, nhóm sulfonyl, nhóm sulfinyl hoặc nhóm imino và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

EP 0132 606 A1 bộc lộ dẫn xuất benzimidazol có công thức:

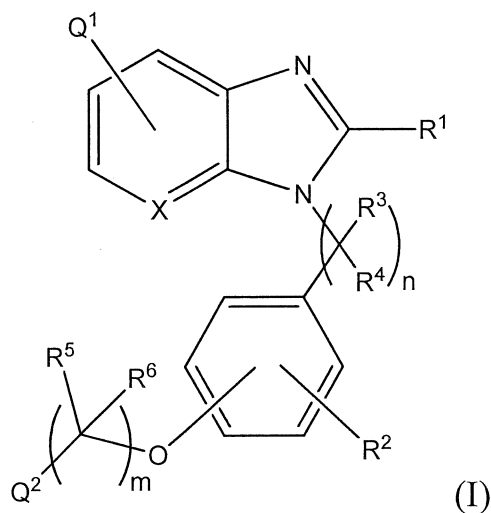


Trong đó R_1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl bậc thấp, R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm nitơ, nhóm xyano hoặc alkyl bậc thấp, nhóm xyano hoặc alkyl bậc thấp, alkenyl bậc thấp, alkynyl bậc thấp, xyclo-alkyl (bậc thấp), alkoxy bậc thấp, alkenyloxy bậc thấp, alkynyloxy bậc thấp, xyclo-alkoxy (bậc thấp), alkylthio bậc thấp, alkenylthio bậc thấp, alkynylthio bậc thấp, xyclo-alkylthio (bậc thấp), dialkylamino (bậc thấp), alkylsulfonyl bậc thấp, hoặc nhóm alkylsulfinyl bậc thấp được thể tùy ý, hoặc R_2 và R_3 được liên kết với nhau để tạo ra vòng không bão hòa hoặc vòng bão hòa, vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý có không lớn hơn hai nguyên tử

oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh trong vòng và, X là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, nhóm metylen, nhóm sulfonyl, nhóm sulfinyl hoặc nhóm imino.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có cấu trúc có Công thức (I):



trong đó:

n bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

Q¹ là H, halo hoặc (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl,

trong đó (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, hoặc (C₂-C₉)heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-

O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-,
 (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-,
 (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-
 S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-
 C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-
 C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-
 C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-
 O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-
 C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc
 R⁷R⁸NO₂S-,

trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-
 C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl,
 (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl;

Q² là (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, hoặc (C₂-
 C₉)heteroxycloalkyl,

trong đó (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl,
 hoặc (C₂-C₉)heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng từ một đến
 bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-
 C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-
 C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-,
 COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-
 O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-,
 (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-,
 (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-
 S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-
 C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-

C_9)heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-O₂S-, (C_6-C_{14}) aryl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroaryl-O₂S-, hoặc $R^7R^8NO_2S$ -,

trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl;

X là CH, N, halo hoặc CR^9 ,

trong đó R^9 là (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂;

R^1 là H, halo, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_1-C_{10}) alkylamin, hoặc NH₂;

R^2 là H, halo, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, hoặc NH₂;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_1-C_{10}) alkylamin, O- (C_1-C_{10}) alkyl, hoặc NH₂ hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có từ 3 đến 10 cạnh,

trong đó vòng có từ 3 đến 10 cạnh này được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂; và

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₁-C₁₀)alkylamin, O-(C₁-C₁₀)alkyl, hoặc NH₂ hoặc R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có từ 3 đến 10 cạnh,

trong đó vòng có từ 3 đến 10 cạnh này được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂;

hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 1 và m bằng 1.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q^1 là H hoặc (C_6-C_{14}) aryl hoặc (C_2-C_9) heteroaryl trong đó (C_6-C_{14}) aryl hoặc (C_2-C_9) heteroaryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F_3C -, NC -, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-O₂S-, (C_6-C_{14}) aryl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroaryl-O₂S-, hoặc $R^7R^8NO_2S$ -, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q^2 là (C_6-C_{14}) aryl hoặc (C_2-C_9) heteroaryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F_3C -, NC -, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-O₂S-, (C_6-C_{14}) aryl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroaryl-O₂S-,

hoặc $R^7R^8NO_2S-$, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó X là CH hoặc N.

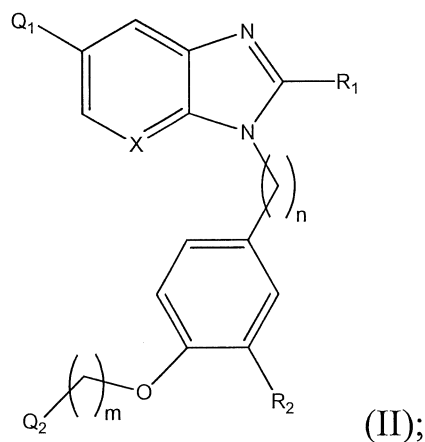
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^1 là H, halo, NH_2 , hoặc (C_1-C_{10}) alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là H, halo, (C_1-C_{10}) alkyl, hoặc (C_1-C_{10}) alkyl-O-. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức trong đó R^2 là CH_3-O- hoặc CH_3-CH_2-O- .

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó mỗi R^3 và R^4 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó mỗi R^5 và R^6 là H.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), có cấu trúc có Công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có Công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm chức có nguyên tử nitơ và từ 1 đến 2 nguyên tử hydro. “Amino” thường được dùng trong bản mô tả này để mô tả amin bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng biết chắc chắn việc xác định chúng trong ngữ cảnh có sử dụng thuật ngữ này trong bản mô tả này. Thuật ngữ “amin” hoặc “nhóm amin” hoặc “nhóm amoni” dùng để chỉ nhóm chức có chứa nguyên tử nitơ có nguồn gốc từ amoni (NH_3). Nhóm amin tốt hơn là amin bậc một, có nghĩa là nitơ được liên kết với hai nguyên tử hydro và một nhóm thế chứa nhóm alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo hoặc thơm. Nhóm amin có thể là amin bậc hai có nghĩa là, nitơ được liên kết với một nguyên tử hydro và hai nhóm thế chứa nhóm alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo hoặc thơm, như được xác định dưới đây. Nhóm amin có thể là amin bậc ba có nghĩa là nitơ được liên kết với ba nhóm thế chứa nhóm alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm béo hoặc thơm. Nhóm amin cũng có thể là amin bậc bốn có nghĩa là nhóm amin được chỉ định được liên kết với nhóm thứ tư, tạo ra nhóm amoni tích điện dương.

Cần hiểu rằng amin bất kỳ hoặc tất cả các amin trong sáng chế này có thể là ở dạng amin tự do (tức là, dưới dạng $-\text{NH}_2$ đối với amin bậc một) hoặc ở dạng được proton hóa với anion được dụng (tức là, dưới dạng $-\text{NH}_3^+ \text{Y}^-$ đối với amin bậc một, trong đó Y^- là anion được dụng).

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm amit” dùng để chỉ nhóm chức chứa nhóm carbonyl được liên kết với nitơ. “Nhóm carbonyl” dùng

để chỉ nhóm chức chứa nguyên tử cacbon được liên kết đôi với nguyên tử oxy, được biểu diễn bằng (C=O).

Thuật ngữ “alkan” dùng để chỉ hydrocacbon no, được liên kết bằng các liên kết đơn. Alkan có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. “Xycloalkan” là vòng hydrocacbon no được liên kết bằng các liên kết đơn.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁-C₁₀)alkyl” dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc mạch vòng no về cơ bản có chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon và số lượng tương ứng của nguyên tử hydro. Thông thường nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến mười cacbon, hoặc nhiều hơn thường là từ một đến năm cacbon. Nhóm (C₁-C₁₀)alkyl ví dụ bao gồm metyl (được biểu diễn bằng -CH₃), etyl (được biểu diễn bằng -CH₂-CH₃), n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, v.v. Các nhóm (C₁-C₁₀)alkyl khác sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(C₂-C₉)heteroalkyl” dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc mạch vòng no về cơ bản có chứa từ 2 đến 10 nguyên tử, trong đó từ 2 đến 9 nguyên tử là cacbon và (các) nguyên tử còn lại được chọn từ nhóm gồm có nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nhóm (C₂-C₉)heteroalkyl ví dụ sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(C₃-C₁₀)xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no không thơm, tạo thành ít nhất một vòng về cơ bản có chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon và số lượng tương ứng của nguyên tử hydro. Nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của nhóm xycloalkyl đa vòng có thể có sự kết nối khác nhau, ví dụ,

được dung hợp, được bắc cầu, spiro, v.v., ngoài sự thể liên kết cộng hóa trị. Nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornanyl, bixyclo-octanyl, octahydro-pentalenyl, spiro-đecanyl, xyclopropyl được thể bằng xyclobutyl, xyclobutyl được thể bằng xyclopentyl, xyclohexyl được thể bằng xyclopropyl, v.v. Các nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl khác sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(C₂-C₉)heteroxycloalkyl” dùng để chỉ nhóm không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử mà tạo thành ít nhất một vòng, trong đó từ 2 đến 9 nguyên tử vòng là cacbon và (các) nguyên tử vòng còn lại được chọn từ nhóm gồm có nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nhóm (C₂-C₉)heteroxycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của nhóm heteroxycloalkyl đa vòng này có thể có sự kết nối khác nhau, ví dụ, được dung hợp, được bắc cầu, spiro, v.v., ngoài sự thể liên kết cộng hóa trị. Nhóm (C₂-C₉)heteroxycloalkyl ví dụ bao gồm pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyran, thiopyran, aziridiny, azetidiny, oxiranyl, metylendioxy, chromenyl, barbituryl, isoxazolidiny, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidiny, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidiny, thiomorpholiny, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiaziny, morpholiny, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepiny, piperaziny, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, imidazolidiny, 2-imidazolidiny, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyraziny, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-

spiro[4.4]nonanyl, 7-azabicyclo[2.2.2]heptanyl, octahydro-1H-indolyl, v.v. Nhóm (C₂-C₉)heterocycloalkyl thường được gắn vào cấu trúc chính thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ. Các nhóm (C₂-C₉)heterocycloalkyl khác sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “nhóm béo” hoặc “béo” dùng để chỉ nhóm không thơm có chứa cacbon và hydro, và có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba. Nói cách khác, nhóm béo là nhóm bất kỳ có chứa cacbon và hydro mà không chứa nhóm chức thơm. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng và thường chứa từ khoảng một đến khoảng 24 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “nhóm aryl” có thể được dùng thay thế lẫn nhau với “aryl,” “vòng aryl,” “thơm,” “nhóm thơm,” và “vòng thơm.” Nhóm aryl bao gồm nhóm thơm vòng cacbon, thường có từ sáu đến mười bốn nguyên tử vòng cacbon. Nhóm aryl cũng bao gồm nhóm heteroaryl, mà thường có từ năm đến mười bốn nguyên tử vòng với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(C₆-C₁₄)aryl” dùng để chỉ nhóm thơm chức có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon mà tạo thành ít nhất một vòng.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(C₂-C₉)heteroaryl” dùng để chỉ nhóm chức thơm có từ 5 đến 10 nguyên tử mà tạo thành ít nhất một vòng, trong đó từ 2 đến 9 nguyên tử vòng là cacbon và (các) nguyên tử vòng còn lại được chọn từ nhóm gồm có nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nhóm (C₂-C₉)heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của nhóm heteroaryl đa vòng

này có thể có sự kết nối khác nhau, ví dụ, được dung hợp, v.v., ngoài sự thể liên kết cộng hóa trị. Nhóm (C_2 - C_9)heteroaryl ví dụ bao gồm furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, xinoliny, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxaliny, quinazolinyl và benzoxazinyl, v.v. Nhóm (C_2 - C_9)heteroaryl thường được gắn vào cấu trúc chính thông qua nguyên tử cacbon, tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra khi nào các nguyên tử khác nhất định, ví dụ, nguyên tử vòng khác loại, có thể được gắn vào cấu trúc chính. Các nhóm (C_2 - C_9)heteroaryl khác sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ sự bộc lộ trong bản mô tả này.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl amin” dùng để chỉ (C_1 - C_{10})alkyl có chứa nhóm amin bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba thay thế cho một nguyên tử hydro, được biểu diễn bằng (C_1 - C_{10})alkyl amin và ((C_1 - C_{10})alkyl)₂ amin.

Thuật ngữ “alkyl este” dùng để chỉ (C_1 - C_{10})alkyl có chứa nhóm este thay thế cho một nguyên tử hydro, được biểu diễn bằng -O(O)C-(C_1 - C_{10})alkyl.

Thuật ngữ “axit alkyl” dùng để chỉ (C_1 - C_{10})alkyl có chứa nhóm axit carboxylic thay thế cho một nguyên tử hydro, được biểu diễn bằng (C_1 - C_{10})alkyl-COOH.

Thuật ngữ “axit béo” dùng để chỉ axit của hydrocacbon không thơm, được biểu diễn bằng $(C_1-C_{10})alkyl-COOH$ và $(C_3-C_{10})xycloalkyl-COOH$.

Thuật ngữ “halo” dùng để chỉ ion flo (F), ion clo (Cl), ion brom (Br), ion iot (I), hoặc ion astatin (At).

Thuật ngữ “metoxy” dùng để chỉ $(C_1)alkyl$ có chứa oxy thay thế cho một nguyên tử hydro, được biểu diễn bằng $-(O)CH_3$.

Thuật ngữ “polyol” dùng để chỉ rượu có chứa nhiều nhóm hydroxyl (-OH).

“Được thế” dùng để chỉ sự thế của cacbon ở nhóm alkyl, nhóm dị vòng hoặc nhóm aryl bằng một hoặc nhiều phần tử thế không phải là cacbon. Phần tử thế không phải là cacbon được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

“Không được thế” dùng để chỉ nhóm chỉ bao gồm hydro và cacbon.

Vòng có từ 3 đến 10 cạnh dùng để chỉ vòng đóng; vòng có từ 3 đến 10 cạnh này có thể là không vòng, thơm hoặc dị vòng.

Thuật ngữ “anion được dụng” dùng để chỉ anion mà thích hợp để dùng cho được phẩm. Anion được dụng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở halogenua, cacbonat, bicarbonat, sulfat, bisulfat, hydroxit, nitrat, persulfat, phosphat, sulfit, axetat, ascorbat, benzoat, xitrat, dihydro xitrat, hydro xitrat, oxalat, succinat, tartrat, taurocholat, glycocholat, và cholat.

Thuật ngữ “dicarbonyl” dùng để chỉ phân tử hữu cơ có chứa hai hoặc nhiều nhóm carbonyl liên kề. Nhóm carbonyl, được biểu diễn bằng $C=O$, có thể là, ví dụ, aldehyt, keton, và các nhóm khác có nguyên tử oxy được liên kết đôi

với nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glyoxal, methylglyoxal, dimethyl glyoxal, và 3-deoxyglucoson.

Thuật ngữ “bệnh nhân” dùng để chỉ động vật, bao gồm người và các động vật có vú khác cần điều trị

Sáng chế đề cập đến chất ức chế kinaza có liên quan đến tropomyosin (“chất ức chế Trk”). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế Trk và việc sử dụng chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk để điều trị bệnh. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng chất ức chế Trk để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, khiếm khuyết trao đổi chất ở xương và bệnh ung thư. Chất ức chế Trk theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị viêm xương khớp (OA), để điều trị chứng đau kết hợp với OA, và để ức chế kinaza có liên quan đến tropomyosin A (TrkA), kinaza có liên quan đến tropomyosin B (TrkB), kinaza có liên quan đến tropomyosin C (TrkC), và để ức chế c-FMS (thụ thể tế bào đối với yếu tố kích thích khuẩn lạc-1 (CSF-1)).

Kinaza có liên quan đến tropomyosin (Trk) là thụ thể ái lực cao được hoạt hóa bởi yếu tố sinh trưởng có thể hòa tan được gọi là neutrophin (NT). TrkA, còn được gọi là thụ thể tyrosin kinaza dinh dưỡng thần kinh typ 1, được hoạt hóa bởi yếu tố sinh trưởng thần kinh (NGF). TrkB được hoạt hóa bởi yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ não và NT-4/5. TrkC được hoạt hóa bởi NT3. Sự hoạt hóa của Trk dẫn đến sự hoạt hóa của kinaza xuôi dòng mà được ẩn chứa trong sự truyền tín hiệu tế bào, bao gồm sự tăng sinh, sự sống sót, sự hình thành mạch và sự di căn của tế bào. Trk ẩn chứa trong nhiều bệnh, bao gồm OA.

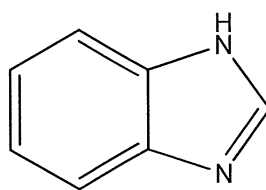
Sáng chế còn đề cập đến chất ức chế của c-FMS (thụ thể tế bào đối với yếu tố kích thích khuẩn lạc-1 (CSF-1)). C-FMS đóng vai trò trong sự điều hòa của chức năng đại thực bào, và được tin là có vai trò trong bệnh viêm, bệnh tự

miễn, khiếm khuyết trao đổi chất ở xương và bệnh ung thư (Burns and Wilks, 2011, *Informa Healthcare*).

OA là bệnh khớp suy nhược và phổ biến đặc trưng bởi chứng đau mạn tính và sự phá hủy của sụn khớp. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã xác nhận vai trò làm phong bế NGF ở chứng đau đầu gối OA, chứng tỏ sự giảm đau đáng kể và tỷ lệ đáp ứng cao ở bệnh nhân được điều trị bằng cách truyền trong tĩnh mạch bằng kháng thể phong bế kháng NGF (Lane, 2010, *N Engl J Med*). Tuy nhiên, phương thức này có thể dẫn đến sự tăng nguy cơ về các vấn đề bất lợi do sự ức chế toàn thân của sự truyền tín hiệu NGF (Cuộc họp Ủy ban Tư vấn Chứng viêm khớp FDA để Thảo luận Vấn đề An toàn Liên quan đến Tác nhân Yếu tố Sinh trưởng Kháng Thần kinh; <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm286556.htm>) Theo đó, phương pháp mới theo hướng nhắm đích vào chứng đau OA qua trung gian NGF đã được phê chuẩn thông qua sự phát triển của chất ức chế Trk, cụ thể là chất ức chế TrkA, thụ thể ái lực cao đối với NGF (Nicol, 2007, *Molecular Interv*). Chất ức chế Trk theo sáng chế được phân phối cục bộ và bằng cách đó tránh được sự phân bố toàn thân quan sát được khi dùng kháng NGF trong tĩnh mạch. Chiến lược điều trị này làm tăng sự thuận tiện khi dùng liều lượng, cũng như có độ an toàn lớn hơn bằng cách cho phép duy trì sự truyền tín hiệu NGF cần thiết về mặt sinh lý (tức là sự duy trì thần kinh cảm giác/giao cảm, sự hình thành mạch) ở các vị trí không cục bộ.

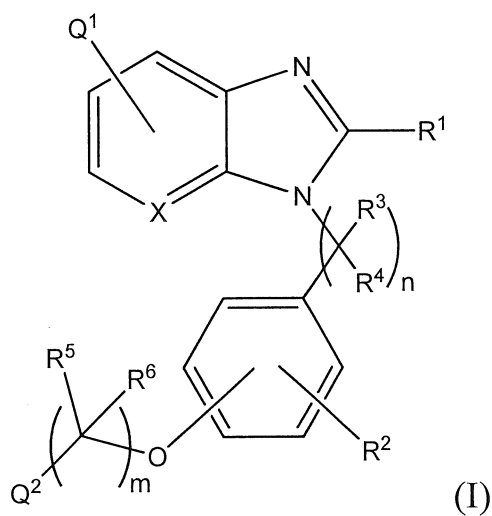
Chất ức chế Trk theo sáng chế là dẫn xuất benzimidazol. Chất ức chế Trk là phân tử nhỏ để dùng cục bộ.

Hình 1: Benzimidazol



Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế Trk. Chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk có thể được dùng ở dạng liều lượng phức hợp, bao gồm thuốc tiêm để phân phối cục bộ. Chất ức chế Trk là thành phần dược tính trong dược phẩm chứa chất ức chế Trk; chất ức chế Trk cũng có thể được dùng đồng thời và/hoặc được tạo chế phẩm đồng thời với các thành phần hoạt tính khác để điều trị bệnh, bao gồm OA và chứng đau kết hợp với OA.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc có Công thức (I):



trong đó:

n bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

Q^1 là H, halo hoặc (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl,

trong đó (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9) heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-O₂S-, (C_6-C_{14}) aryl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-,

trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl;

Q^2 là (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9) heteroxycloalkyl,

trong đó (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9) heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng từ một đến

bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-,

trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl;

X là CH, N, halo hoặc CR⁹,

trong đó R⁹ là (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂;

R¹ là H, halo, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₁-C₁₀)alkylamin, hoặc NH₂;

R^2 là H, halo, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, hoặc NH_2 ;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_1-C_{10}) alkylamin, O- (C_1-C_{10}) alkyl, hoặc NH_2 hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có từ 3 đến 10 cạnh,

trong đó vòng có từ 3 đến 10 cạnh này được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, - NH_2 ; và

mỗi R^5 và R^6 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_1-C_{10}) alkylamin, O- (C_1-C_{10}) alkyl, hoặc NH_2 hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có từ 3 đến 10 cạnh,

trong đó vòng có từ 3 đến 10 cạnh này được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, - NH_2 ;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 1. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 2. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 3.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó m bằng 0. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó m bằng 1. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó m bằng 2.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó n bằng 1 và m bằng 1.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q^1 là H hoặc (C_6-C_{14}) aryl hoặc (C_2-C_9) heteroaryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-O₂S-, (C_6-C_{14}) aryl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl,

(C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q¹ là H. Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q¹ là (C₆-C₁₄)aryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl. Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q¹ là (C₂-C₉)heteroaryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó

mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q^2 là (C_6-C_{14}) aryl hoặc (C_2-C_9) heteroaryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F₃C-, NC-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-O₂S-, (C_6-C_{14}) aryl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-O₂S-, (C_2-C_9) heteroaryl-O₂S-, hoặc $R^7R^8NO_2S$ -, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q^2 là (C_6-C_{14}) aryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F₃C-, NC-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, $(C_3-$

$(C_{10})xycloalkyl-O_2S-$, $(C_6-C_{14})aryl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-O_2S-$, hoặc $R^7R^8NO_2S-$, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, $(C_1-C_{10})alkyl$, $(C_2-C_9)heteroalkyl$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$, $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$. Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó Q^2 là $(C_2-C_9)heteroaryl$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1-C_{10})alkyl$, $(C_2-C_9)heteroalkyl$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$, $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_{10})alkylamin$, $(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})alkyl$, $COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_1-C_{10})alkyl-O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, $(C_3-C_{10})alkyl(O)P-$, $(C_3-C_{10})alkyl-S-$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl-S-$, $(C_6-C_{14})aryl-S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-S-$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-S-$, $(C_3-C_{10})alkyl(O)S-$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl(O)S-$, $(C_6-C_{14})aryl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl(O)S-$, $(C_3-C_{10})alkyl-O_2S-$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl-O_2S-$, $(C_6-C_{14})aryl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-O_2S-$, hoặc $R^7R^8NO_2S-$, trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, $(C_1-C_{10})alkyl$, $(C_2-C_9)heteroalkyl$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$, $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó X là CH hoặc N. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó X là CH. Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó X là N.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^1 là H, halo, NH_2 , hoặc $(C_1-C_{10})alkyl$. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^1 là H. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^1

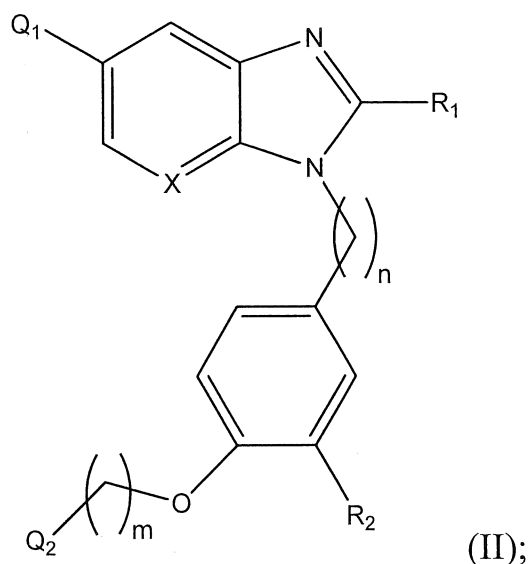
là halo. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^1 là NH_2 . Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^1 là $(C_1-C_{10})alkyl$.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là H, halo, $(C_1-C_{10})alkyl$, hoặc $(C_1-C_{10})alkyl-O-$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là H. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là halo. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là $(C_1-C_{10})alkyl$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là $(C_1-C_{10})alkyl-O-$. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó R^2 là CH_3-O- hoặc CH_3-CH_2-O- .

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó mỗi R^3 và R^4 là H.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó mỗi R^5 và R^6 là H.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), có cấu trúc có Công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó n bằng 1. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó n bằng 2. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó n bằng 3.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó m bằng 0. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó m bằng 1. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó m bằng 2.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó n bằng 1 và m bằng 1.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó Q^1 là H hoặc (C_6-C_{14}) aryl hoặc (C_2-C_9) heteroaryl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl,

$(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$, $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$,
 $(C_1-C_{10})alkylamin$, $(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})alkyl$, $COOH-(C_3-$
 $C_{10})xycloalkyl$, $(C_1-C_{10})alkyl-O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$,
 $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, $(C_3-C_{10})alkyl(O)P-$, $(C_3-C_{10})alkyl-S-$, $(C_3-$
 $C_{10})xycloalkyl-S-$, $(C_6-C_{14})aryl-S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-S-$, $(C_2-$
 $C_9)heteroxycloalkyl-S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-S-$, $(C_3-C_{10})alkyl(O)S-$, $(C_3-$
 $C_{10})xycloalkyl(O)S-$, $(C_6-C_{14})aryl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl(O)S-$, $(C_2-$
 $C_9)heteroxycloalkyl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl(O)S-$, $(C_3-C_{10})alkyl-O_2S-$, $(C_3-$
 $C_{10})xycloalkyl-O_2S-$, $(C_6-C_{14})aryl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-O_2S-$, $(C_2-$
 $C_9)heteroxycloalkyl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-O_2S-$, hoặc $R^7R^8NO_2S-$, trong đó
mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, $(C_1-C_{10})alkyl$, $(C_2-C_9)heteroalkyl$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl$,
 $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$, $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$. Theo phương án khác,
sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó Q^1 là H. Theo
phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong
đó Q^1 là $(C_6-C_{14})aryl$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ
 $(C_1-C_{10})alkyl$, $(C_2-C_9)heteroalkyl$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$,
 $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_{10})alkylamin$, $(C_1-C_{10})alkyl-C(O)O-$,
 $COOH-(C_1-C_{10})alkyl$, $COOH-(C_3-C_{10})xycloalkyl$, $(C_1-C_{10})alkyl-O-$, $-OH$, $-NH_2$,
 R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, $(C_3-C_{10})alkyl(O)P-$, $(C_3-$
 $C_{10})alkyl-S-$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl-S-$, $(C_6-C_{14})aryl-S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-S-$, $(C_2-$
 $C_9)heteroxycloalkyl-S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-S-$, $(C_3-C_{10})alkyl(O)S-$, $(C_3-$
 $C_{10})xycloalkyl(O)S-$, $(C_6-C_{14})aryl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl(O)S-$, $(C_2-$
 $C_9)heteroxycloalkyl(O)S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl(O)S-$, $(C_3-C_{10})alkyl-O_2S-$, $(C_3-$
 $C_{10})xycloalkyl-O_2S-$, $(C_6-C_{14})aryl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroalkyl-O_2S-$, $(C_2-$
 $C_9)heteroxycloalkyl-O_2S-$, $(C_2-C_9)heteroaryl-O_2S-$, hoặc $R^7R^8NO_2S-$, trong đó
mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, $(C_1-C_{10})alkyl$, $(C_2-C_9)heteroalkyl$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl$,
 $(C_2-C_9)heteroxycloalkyl$, $(C_6-C_{14})aryl$, $(C_2-C_9)heteroaryl$. Theo phương án khác
nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó Q^1 là $(C_2-$

(C₉)heteroaryl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó Q² là (C₆-C₁₄)aryl hoặc (C₂-C₉)heteroaryl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl,

(C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó Q² là (C₆-C₁₄)aryl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là H, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl. Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó Q² là (C₂-C₉)heteroaryl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl(O)S-, (C₂-C₉)heteroaryl(O)S-, (C₃-C₁₀)alkyl-O₂S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-O₂S-, (C₆-C₁₄)aryl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-O₂S-, (C₂-C₉)heteroaryl-O₂S-, hoặc R⁷R⁸NO₂S-, trong đó

mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó X là CH hoặc N. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó X là CH. Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó X là N.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^1 là H, halo, NH_2 , hoặc (C_1-C_{10}) alkyl. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^1 là H. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^1 là halo. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^1 là NH_2 . Theo phương án khác nữa, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^1 là (C_1-C_{10}) alkyl.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^2 là H, halo, (C_1-C_{10}) alkyl, hoặc (C_1-C_{10}) alkyl-O-. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^2 là H. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^2 là halo. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^2 là (C_1-C_{10}) alkyl. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^2 là (C_1-C_{10}) alkyl-O-. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), trong đó R^2 là CH_3 -O- hoặc CH_3 - CH_2 -O-.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có Công thức (I), trong đó hợp chất này được chọn từ:

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin,

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyridin-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin,

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin,

(5-(2-Amino-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit,

3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol,

3-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin,

(5-(2-Amino-3-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit,

3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

2-(1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin,

4-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin,

6-(4-Xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Axit (S)-1-(3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyrolidin-2-carboxylic,

3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

3-(3-Metoxy-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

3-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol,

2-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol,

2-(1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin, và

3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (I). Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế

còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có Công thức (II). Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) trong đó hợp chất này được chọn từ:

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin,

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyridin-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin,

1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin,

(5-(2-Amino-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)dimetylphosphin oxit,

3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol,

3-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin,

(5-(2-Amino-3-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)dimetylphosphin oxit,

3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-6-(4-metyl piperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

2-(1-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin,

4-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin,

6-(4-Xyclopropyl piperazin-1-yl)-3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Axit (S)-1-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyrolidin-2-carboxylic,

3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

3-(3-Metoxo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,

3-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol,

2-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol,

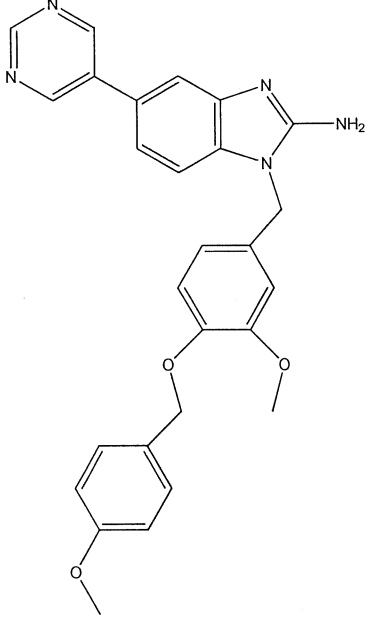
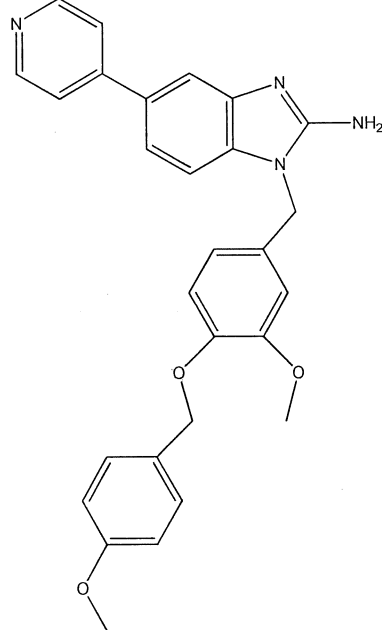
2-(1-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin, và

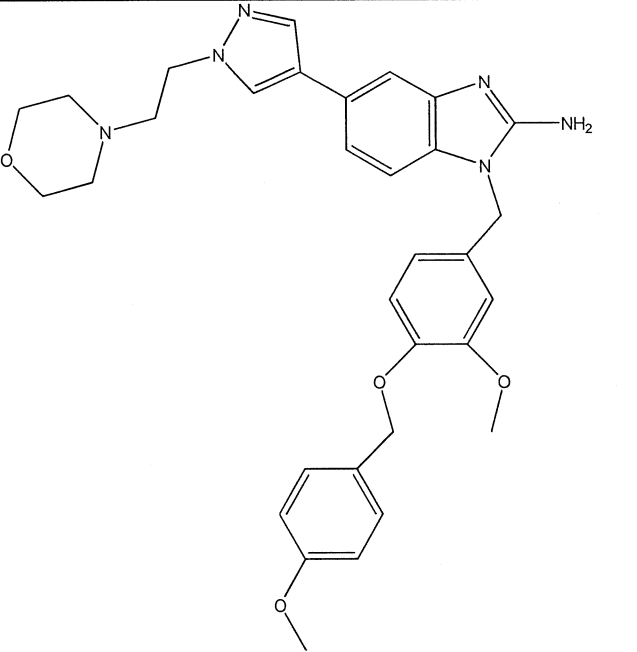
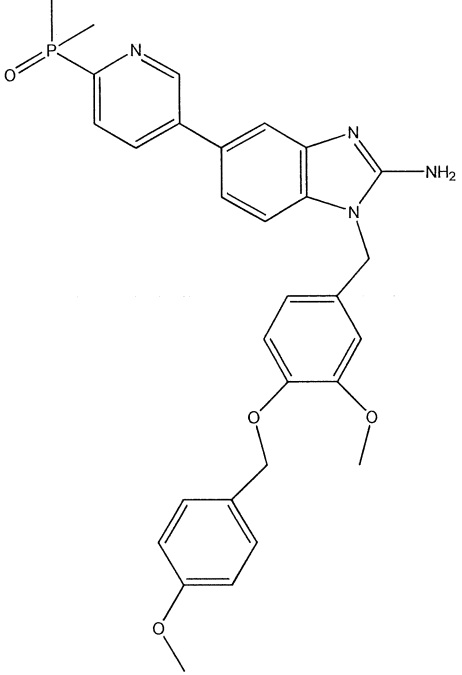
3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin.

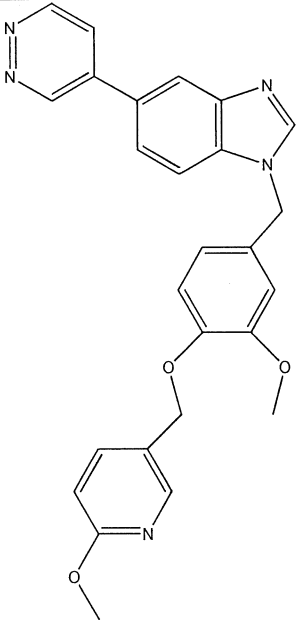
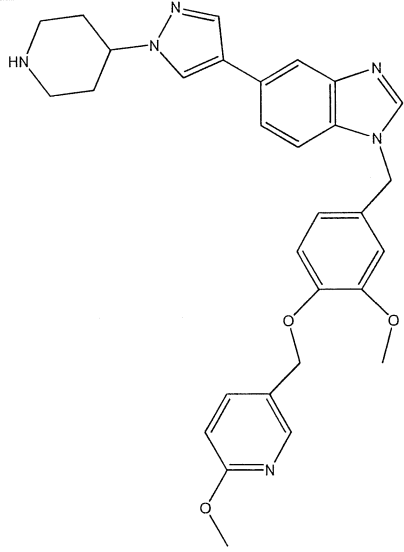
Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất ức chế Trk thích hợp có Công thức (I) được thể hiện trên Bảng 1. Cần hiểu rằng cấu trúc bất kỳ được thể hiện trên Bảng 1 cũng bao gồm muối được dụng của chúng. Anion được dụng được ưu tiên bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở halogenua, cacbonat, bicarbonat, sulfat, bisulfat, hydroxit, nitrat, persulfat, phosphat, sulfit, axetat, ascorbat, benzoat, xitrat, dihydro xitrat, hydro xitrat, oxalat, succinat, tartrat, taurocholat, glycocholat, và cholat. Anion được dụng được ưu tiên nhất bao gồm clorua, cacbonat, và bicarbonat.

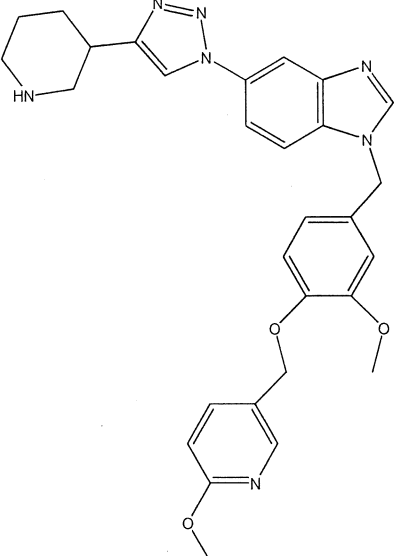
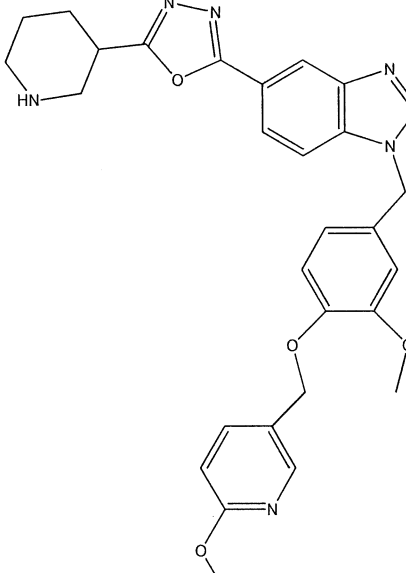
Bảng 1: Chất ức chế Trk

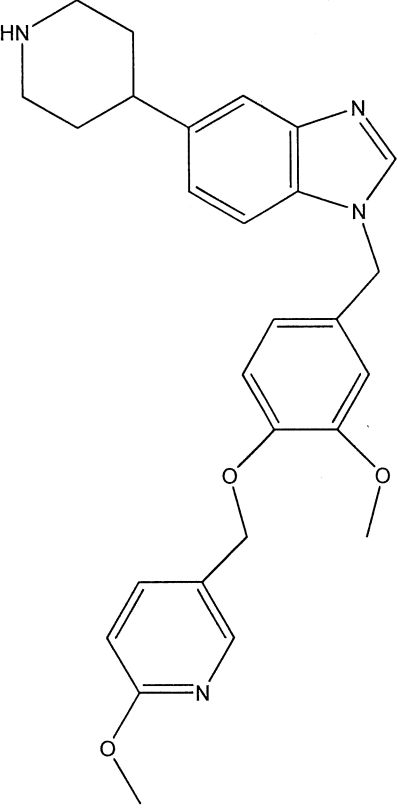
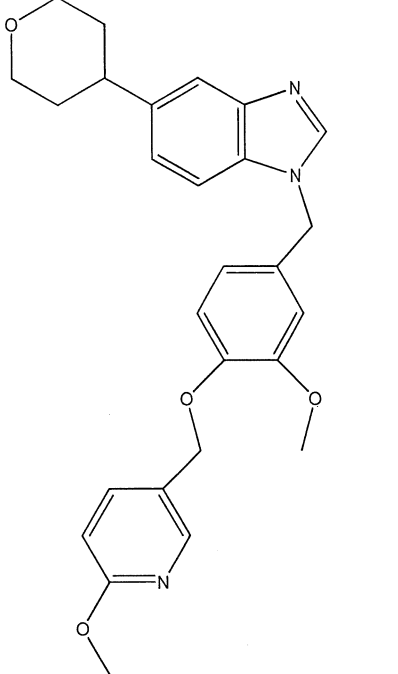
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-1	1-(3-Metoxo-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	

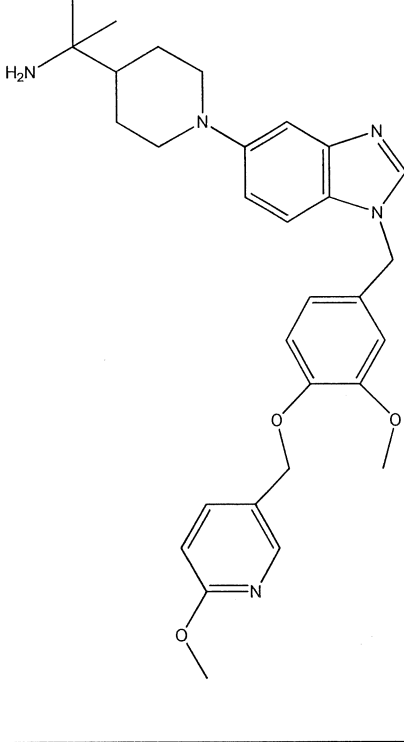
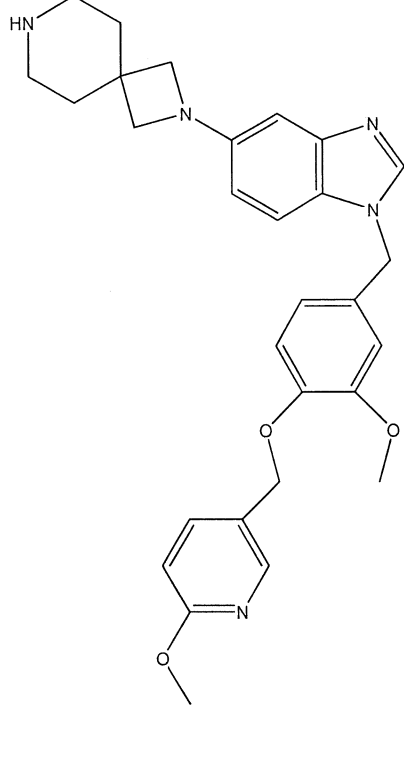
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-2-1	1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	
Ví dụ 3-2-2	1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	

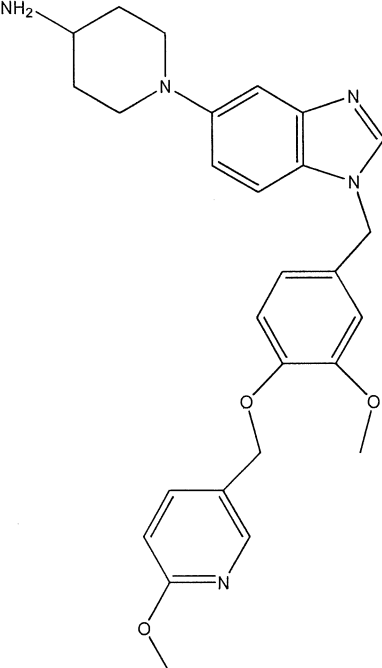
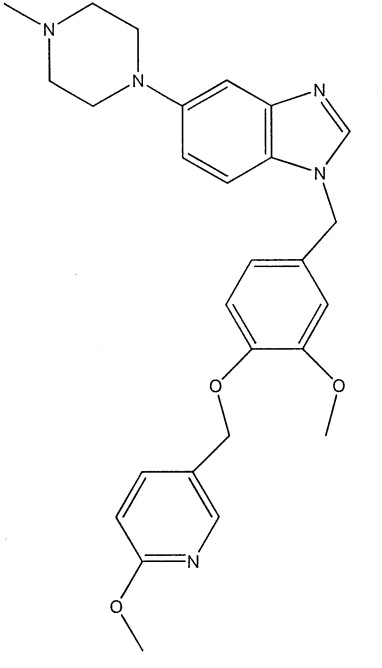
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-2-3	1-(3-Metoxý-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin	
Ví dụ 3-3	(5-(2-Amino-1-(3-metoxý-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)dimetylphosphin oxit	

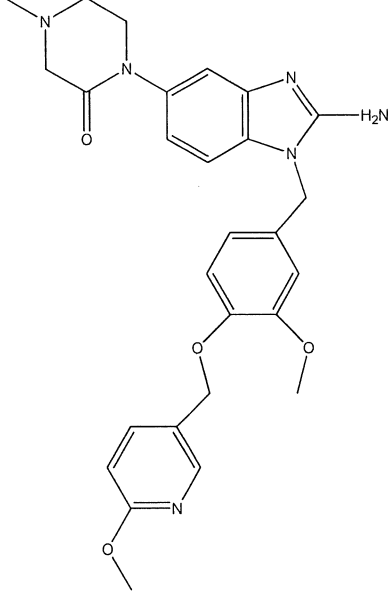
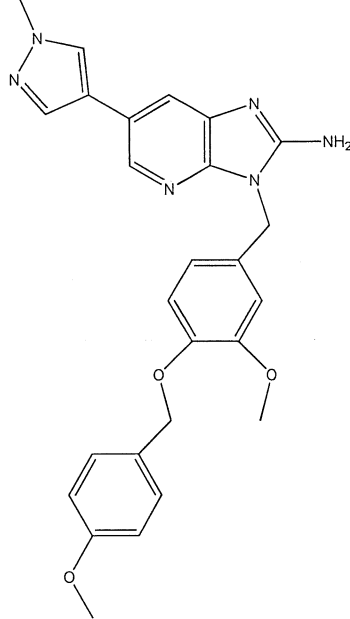
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-4	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	
Ví dụ 3-5	3-(3-Methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	

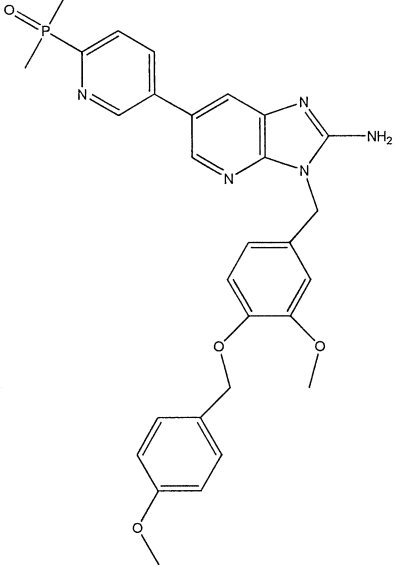
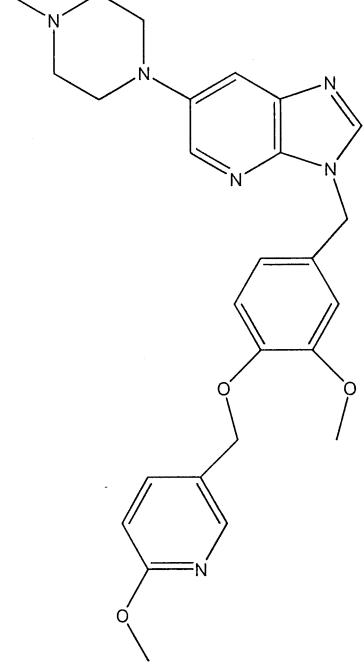
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-6	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol	
Ví dụ 3-7	2-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol	

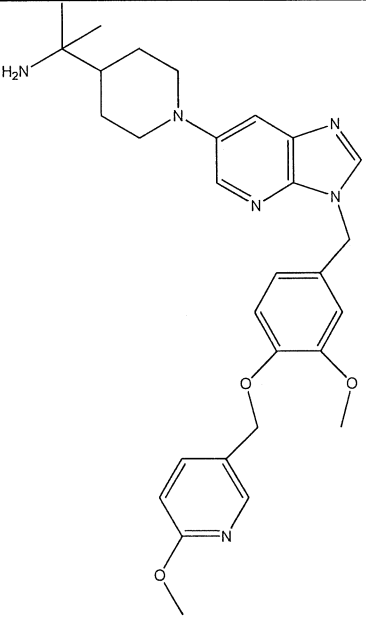
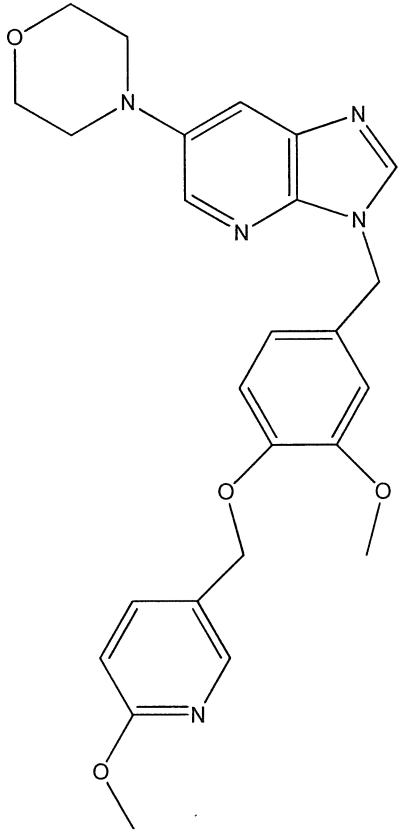
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-8	1-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	
Ví dụ 3-9	4-(1-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)morpholin	

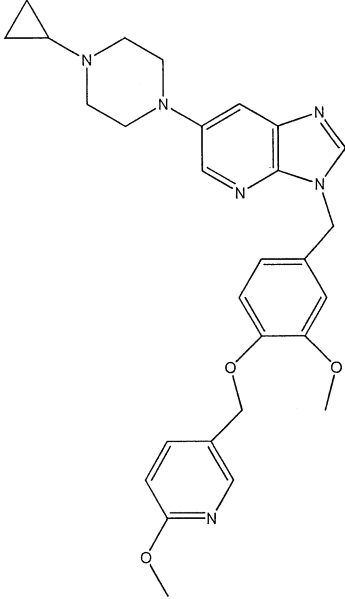
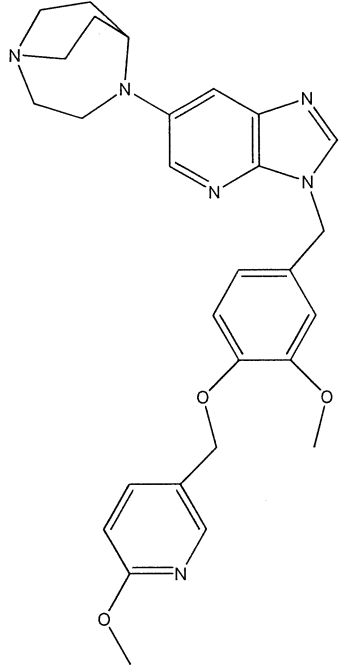
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-10	2-(1-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin	
Ví dụ 3-11	1-(3-Methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol	

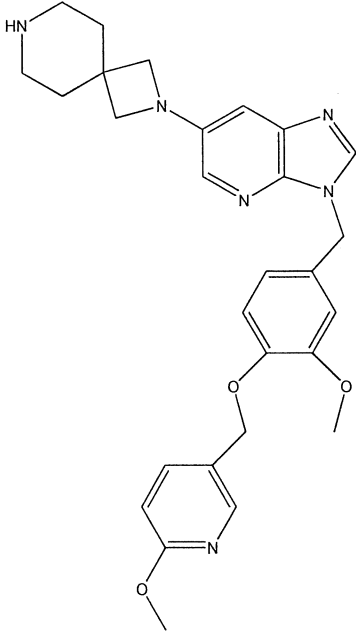
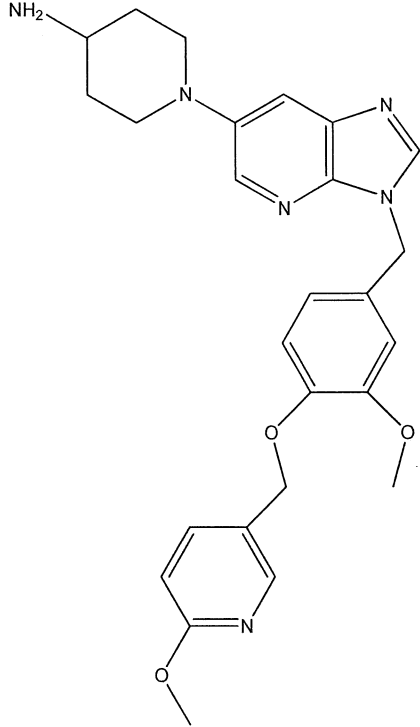
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-12	1-(1-(3-Metoxypiperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)piperidin-4-amin	
Ví dụ 3-13	1-(3-Metoxypiperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	

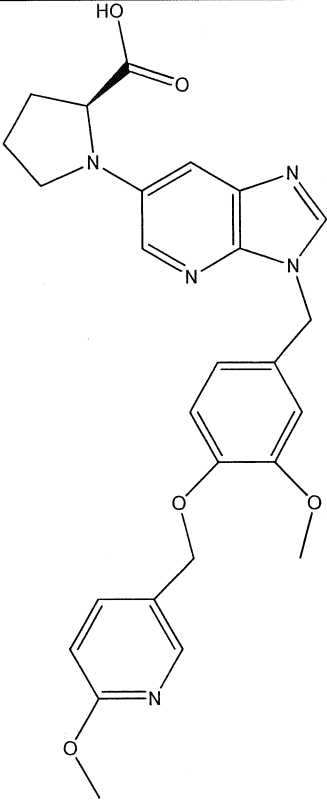
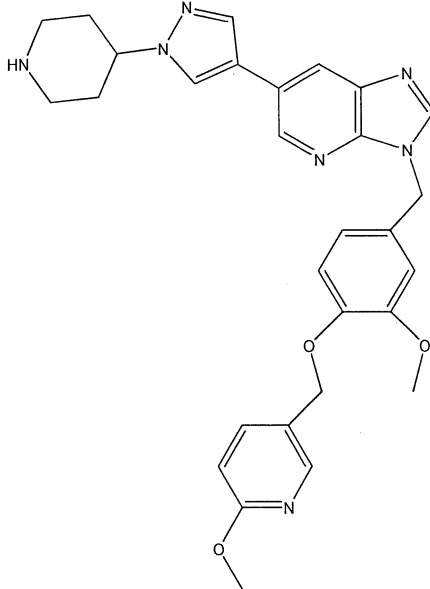
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-14	1-(2-Amino-1-(3-metoxymethyl-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-4-methylpiperazin-2-one	
Ví dụ 3-15	3-(3-Methoxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	

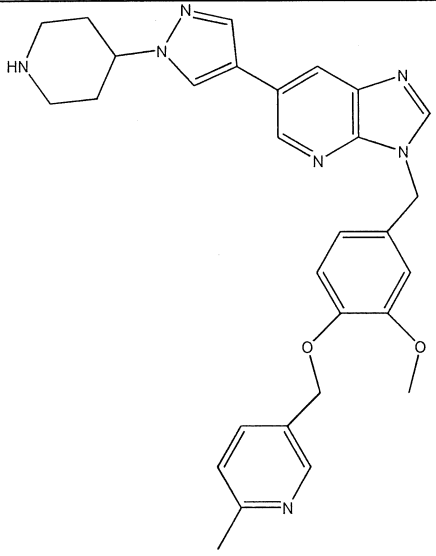
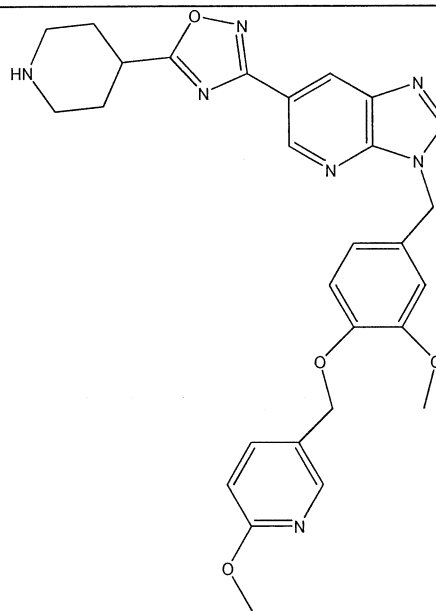
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-16	(5-(2-Amino-3-(3-metoxymethoxybenzyl)oxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-ylpyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit	
Ví dụ 3-17	3-(3-Metoxymethoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	

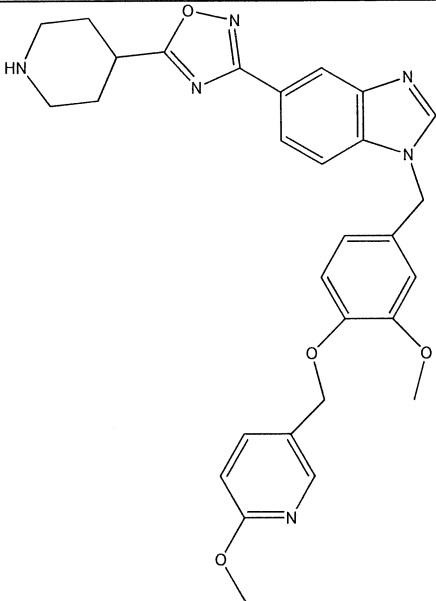
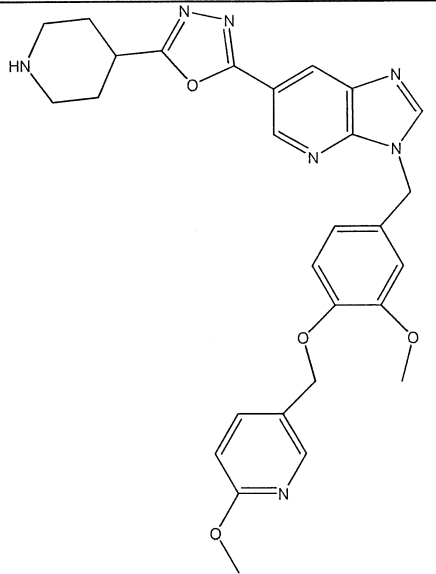
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-18-1	2-(1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin	
Ví dụ 3-18-2	4-(3-(3-Methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)morpholin	

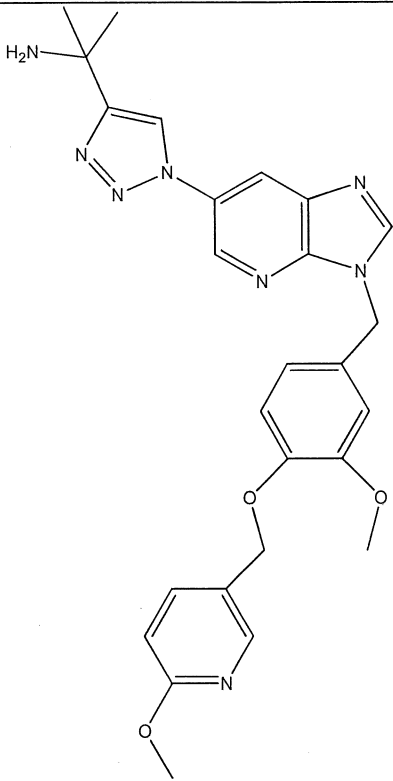
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-18-3	6-(4-Xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	
Ví dụ 3-18-4	4-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan	

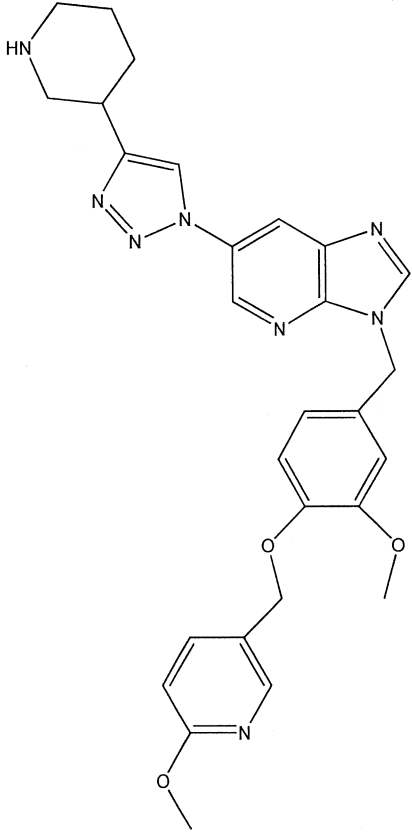
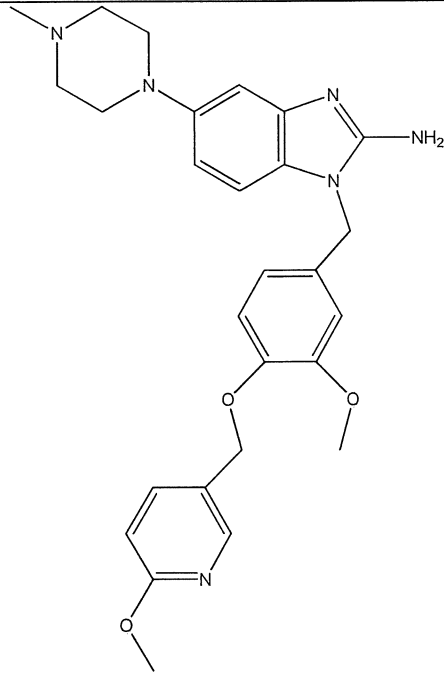
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3- 18-5	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	
Ví dụ 3- 18-6	1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)piperidin-4-amin	

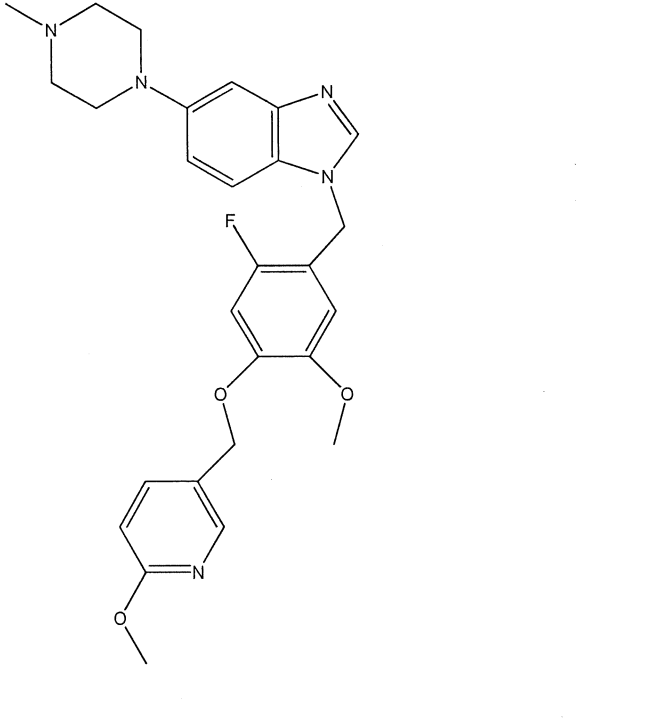
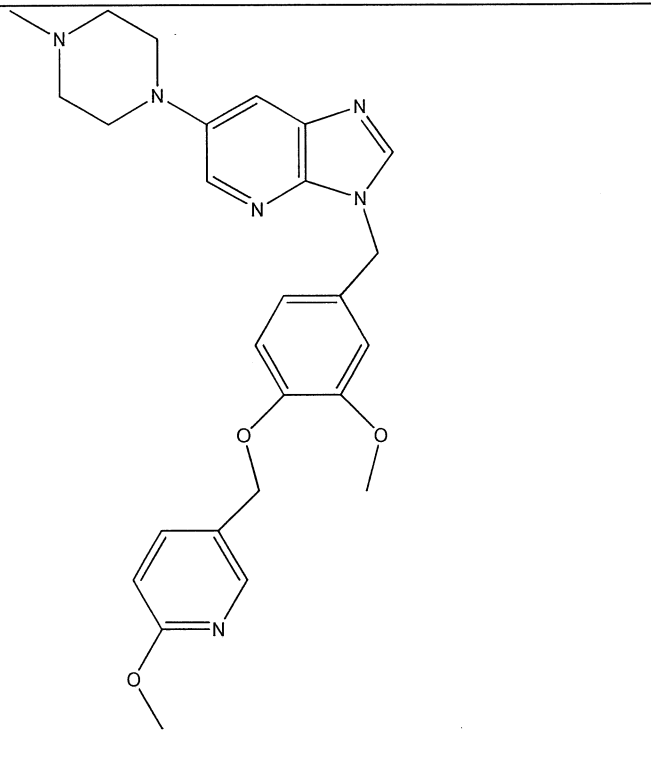
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-18-7	Axit (S)-1-(3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-carboxylic	
Ví dụ 3-19	3-(3-Metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	

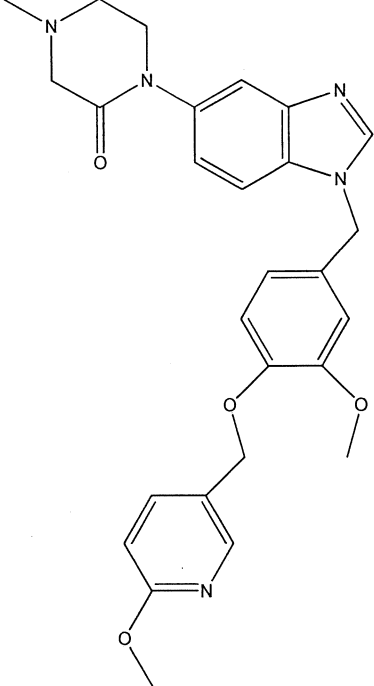
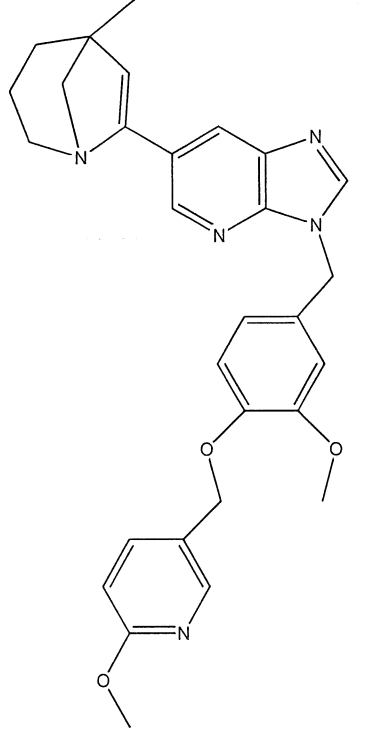
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-20	3-(3-Metoxy-4-((6-methylpyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	
Ví dụ 3-21	3-(3-(3-Methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol	

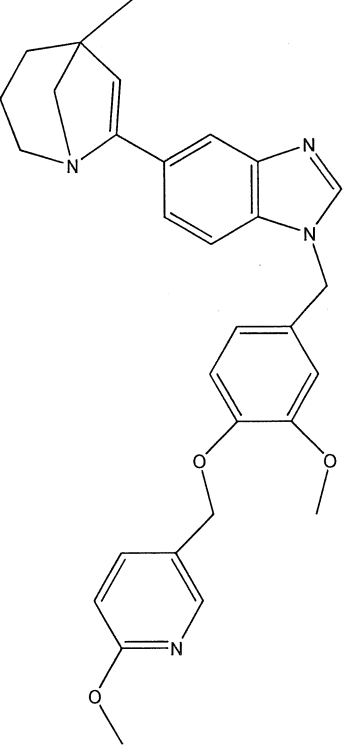
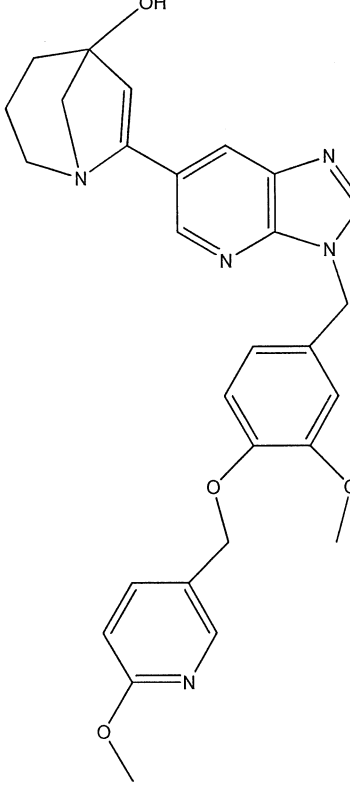
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3- 22	3-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol	
Ví dụ 3- 23	2-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol	

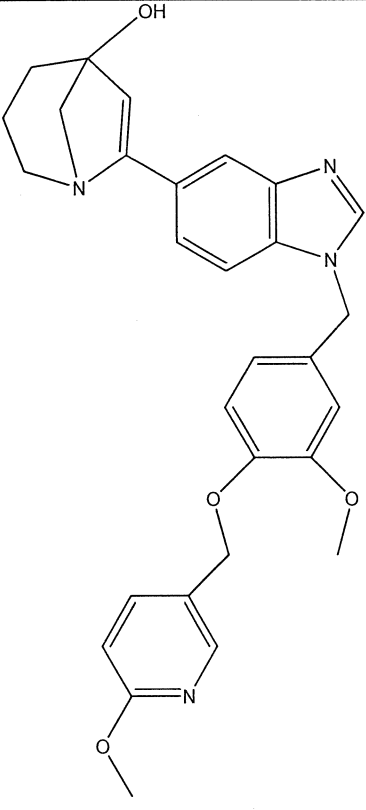
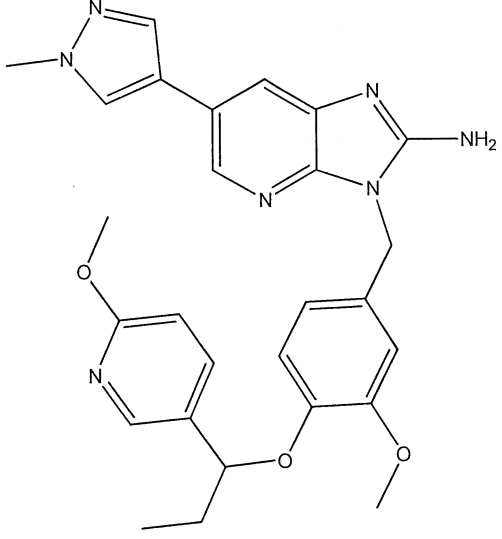
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-24	2-(1-(3-(3-Methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin	

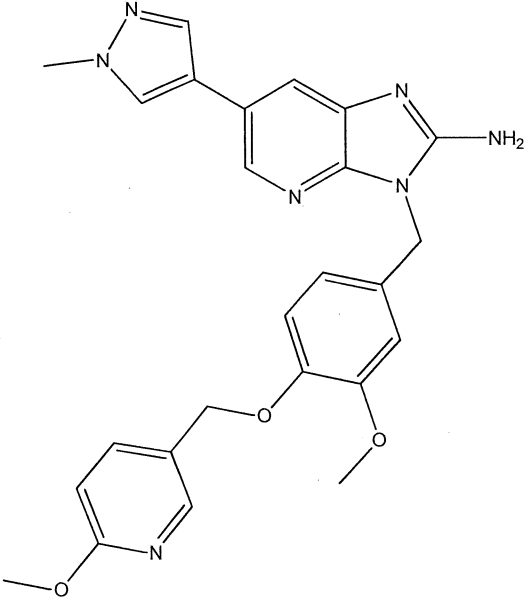
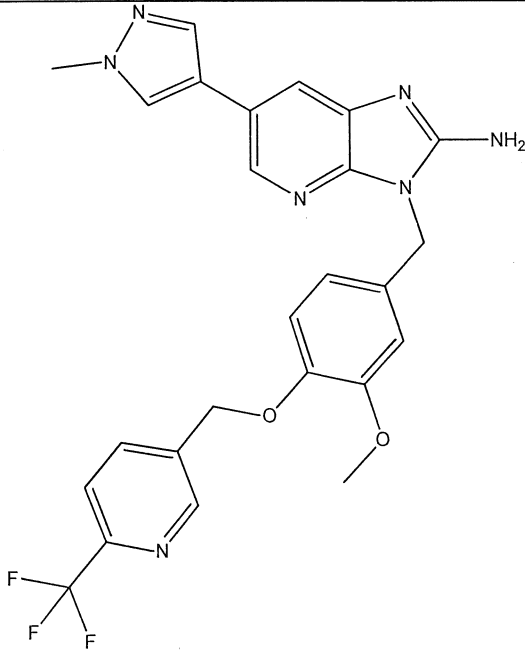
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-25	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	
Ví dụ 3-26	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	

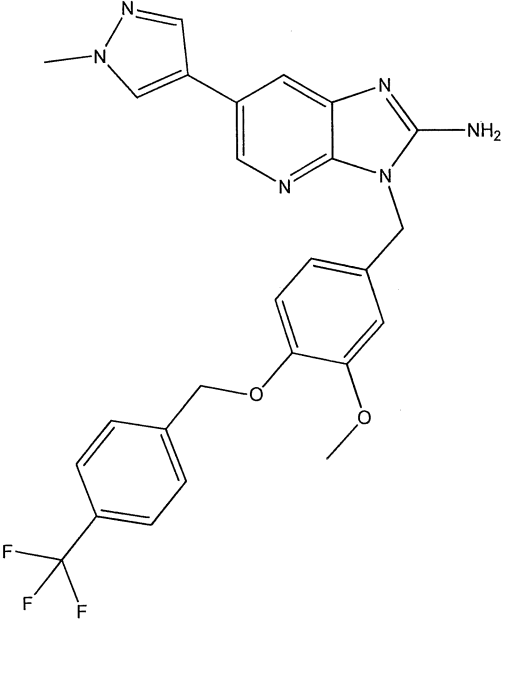
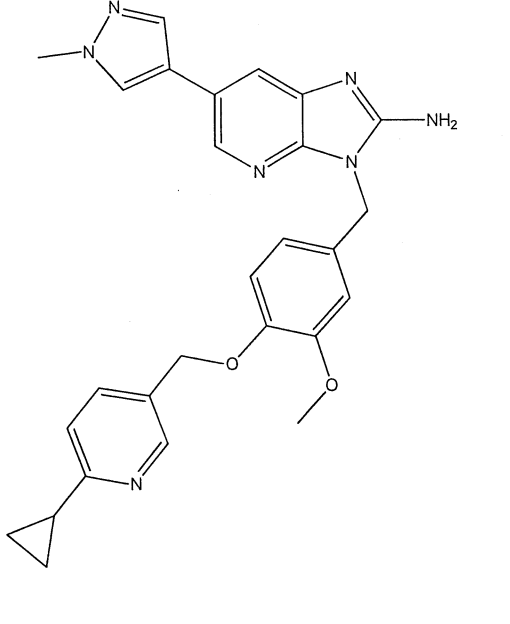
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-27	1-(2-fluoro-5-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	
Ví dụ 3-28	3-(3-Etoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	

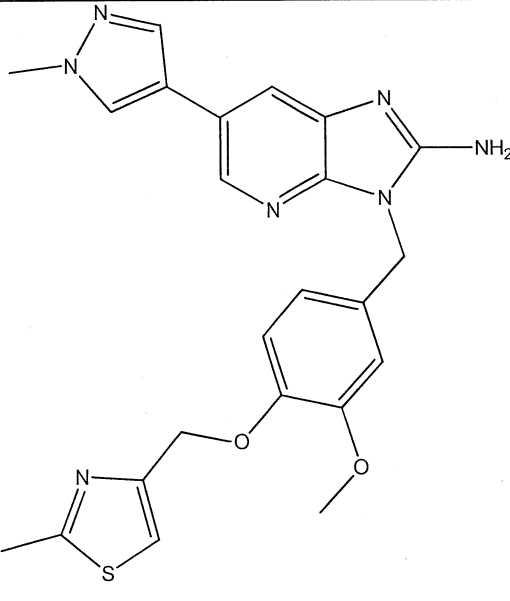
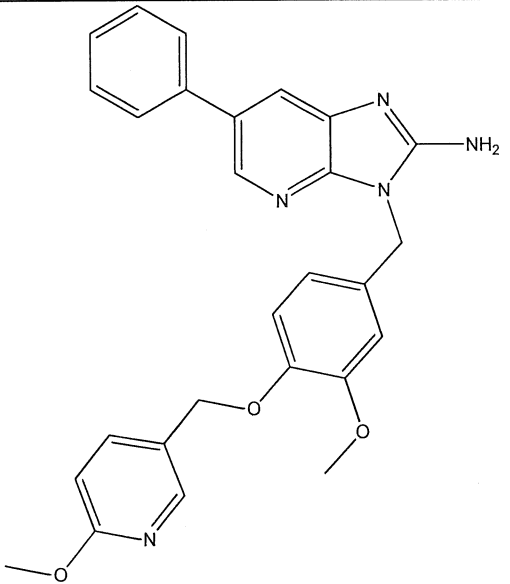
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-29	1-(1-(3-Methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)-4-methylpiperazin-2-on.	
Ví dụ 3-30	3-(3-Methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(5-methyl-1-azabixclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	

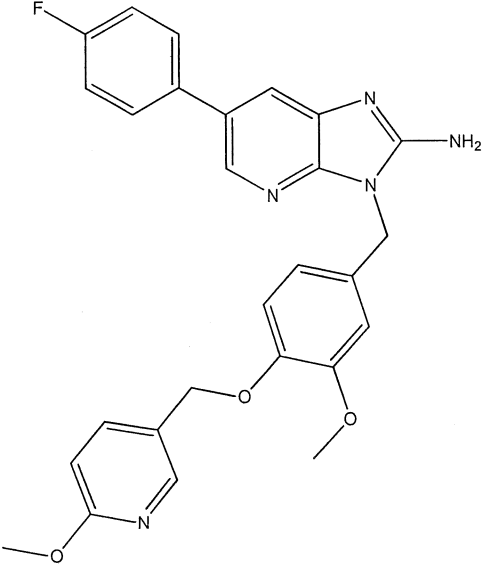
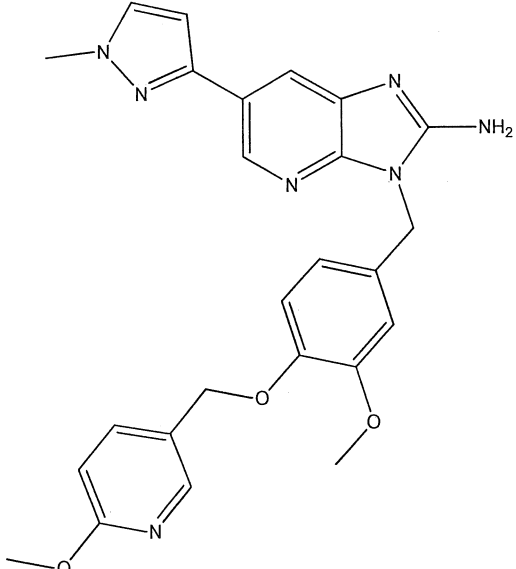
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-31	1-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(5-metyl-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	
Ví dụ 3-32	7-(3-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol	

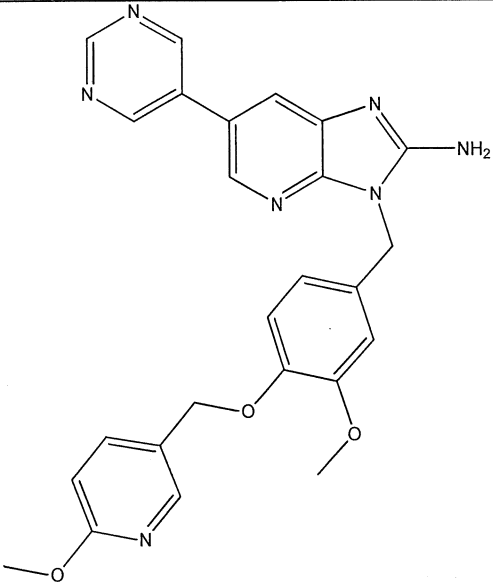
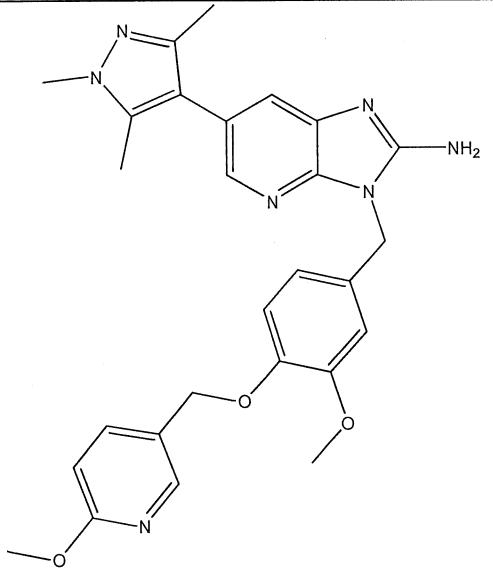
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-33	7-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol	
Ví dụ 3-34	3-(3-Methoxy-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	

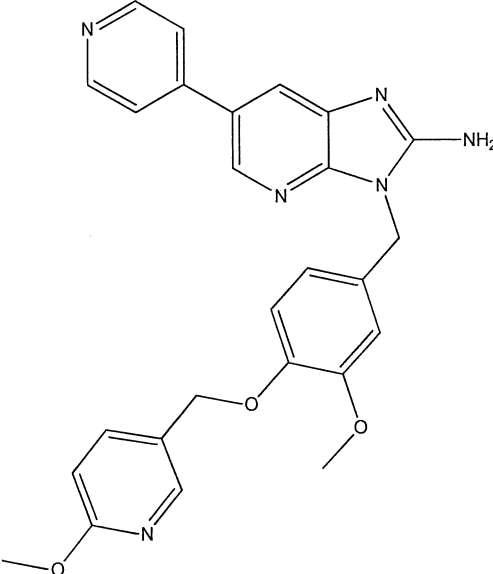
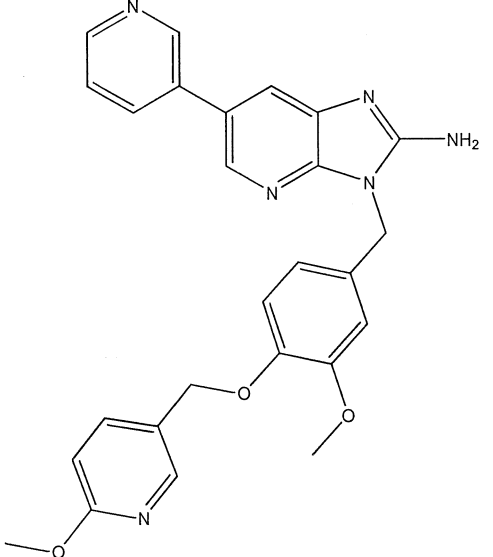
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-35-1	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-35-2	3-(3-Metoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

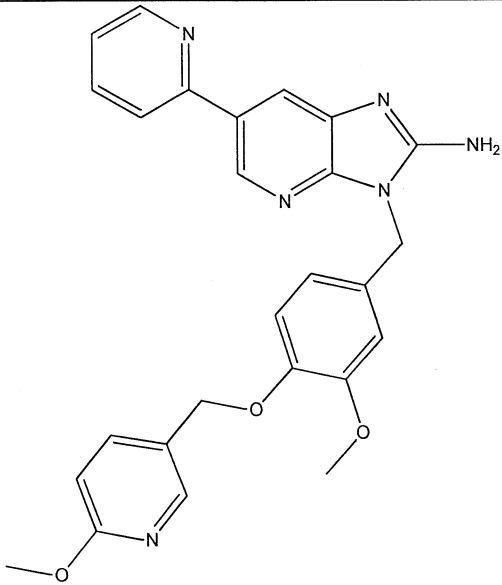
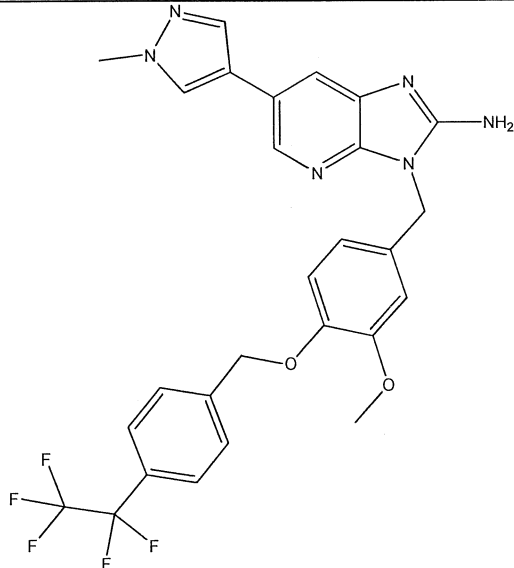
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-35-3	3-(3-Metoxy-4-((4-(triflormetyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-35-4	3-(4-((6-cyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

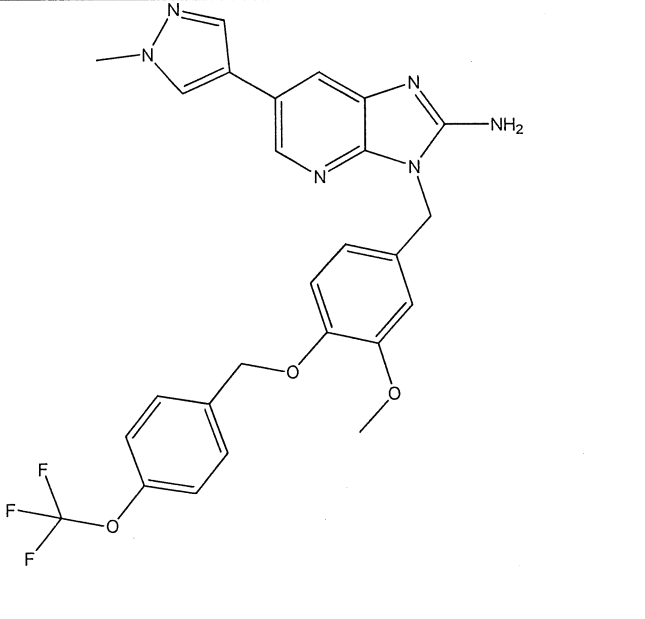
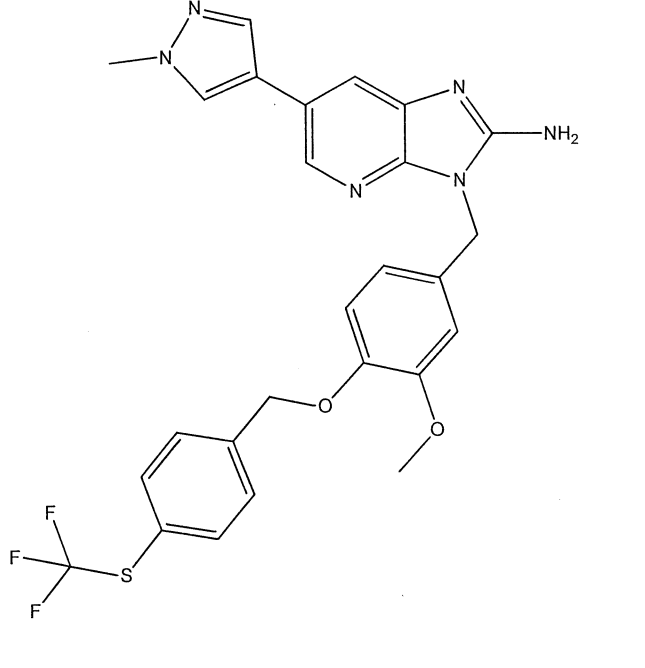
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-35-5	3-(3-methoxy-4-((2-methylthiazol-4-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-36	3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-phenyl-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

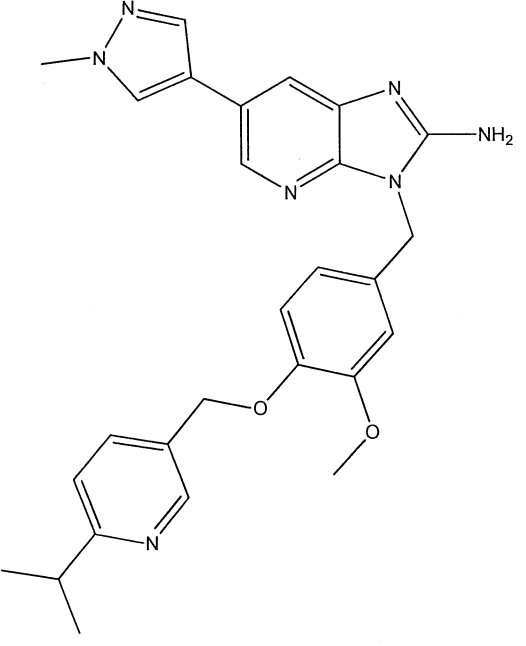
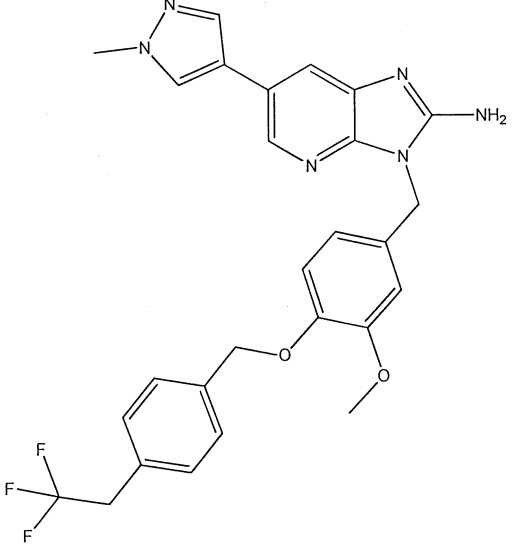
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3- 37-1	6-(4-fluorophenyl)-3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3- 37-2	3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	

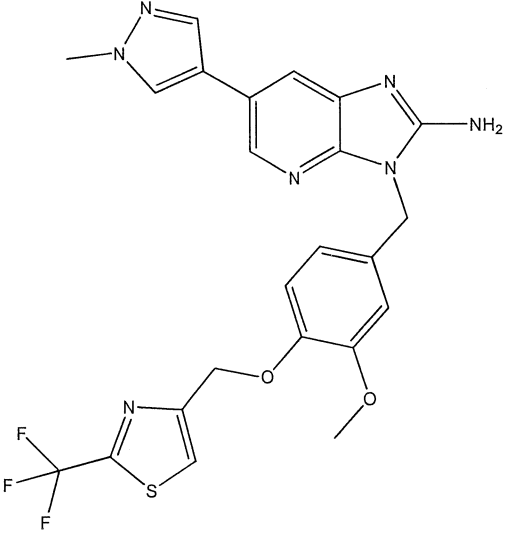
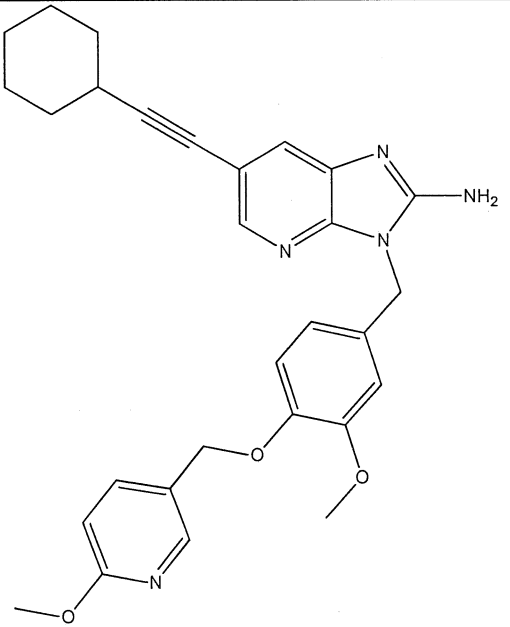
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3- 37-3	3-(3-metox-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3- 37-4	3-(3-metox-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1,3,5-trimetyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

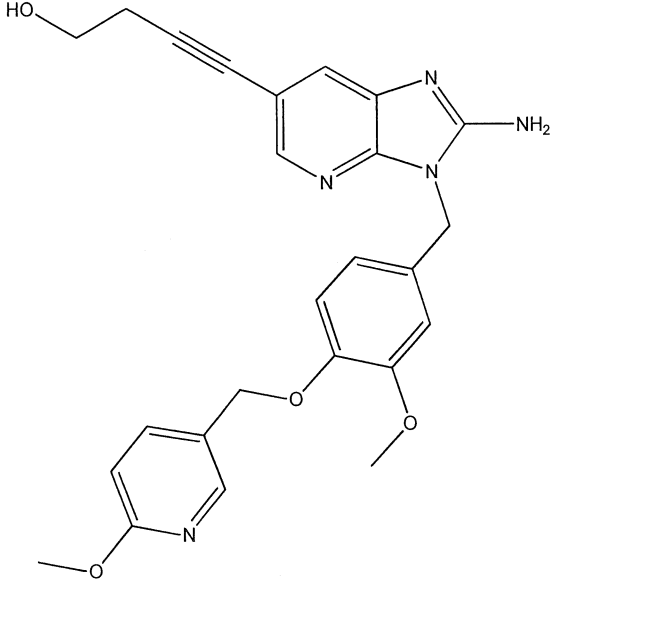
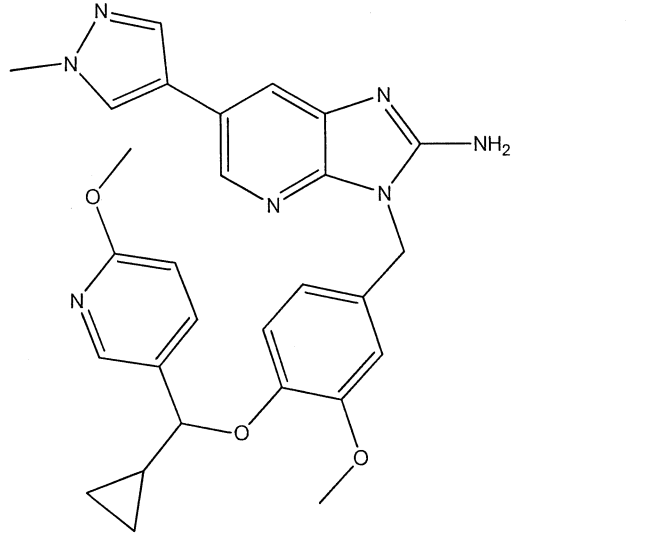
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-37-5	3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-37-6	3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	

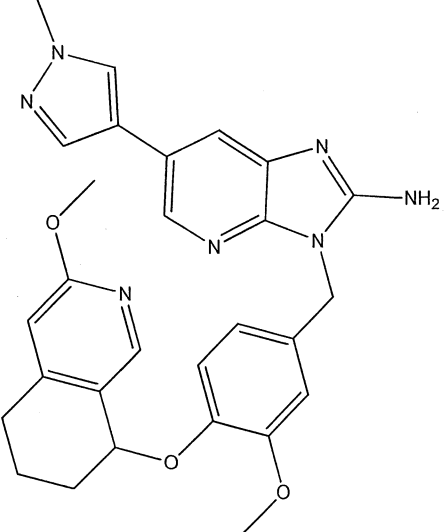
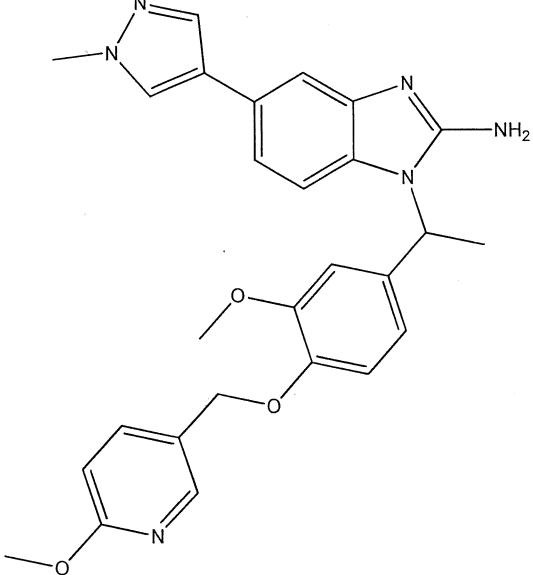
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-38	3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(pyridin-2-yl)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-39	3-(3-methoxy-4-((4-(perfluorobenzyl)oxy)benzyl)methoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

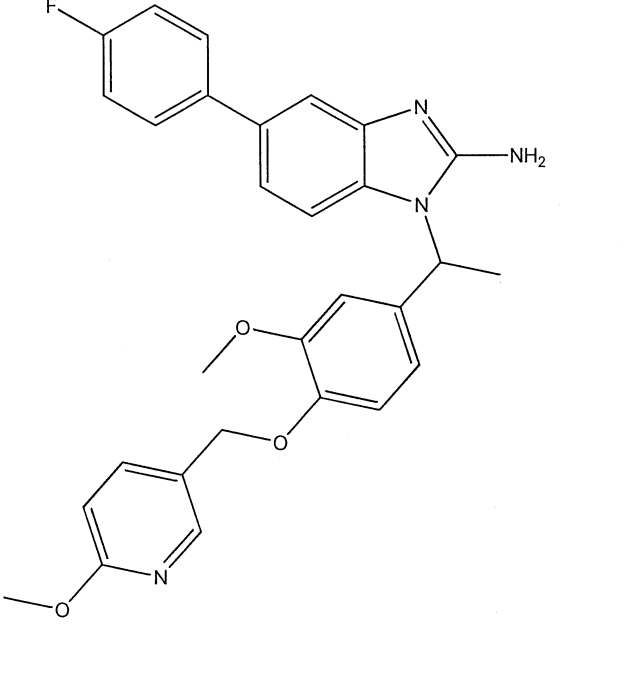
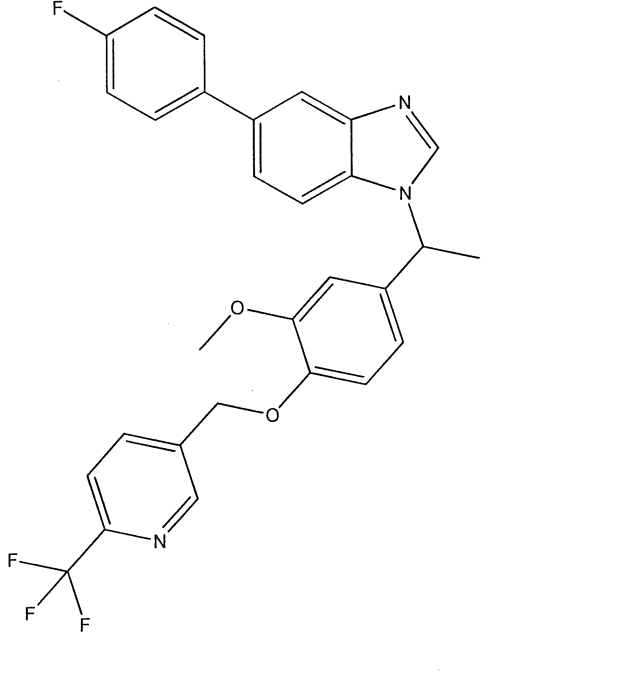
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-40-1	3-(3-metoxo-4-((4-(triflometoxy)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-40-2	3-(3-metoxo-4-((4-((triflometyl)thio)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

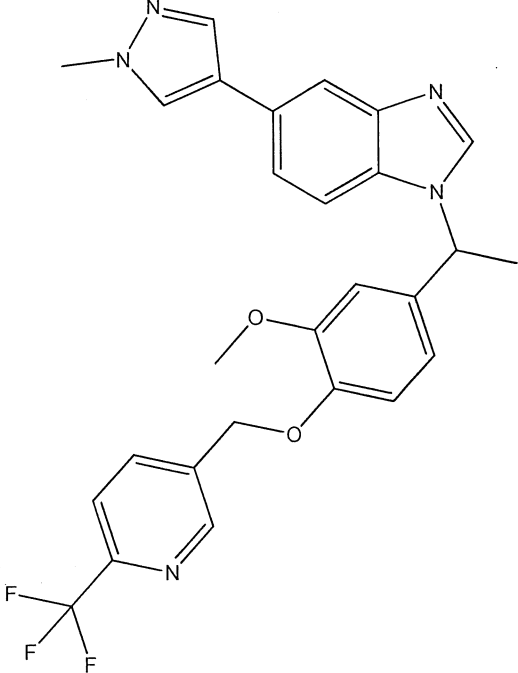
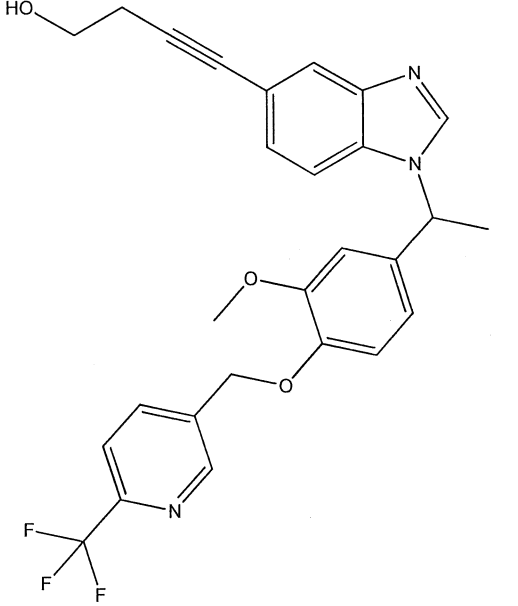
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-40-3	3-(4-((6-isopropylpyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-40-4	3-(3-methoxy-4-((4-(2,2,2-trifluoethyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

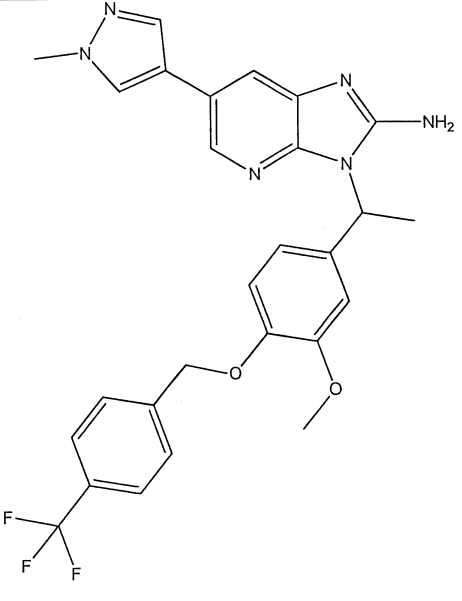
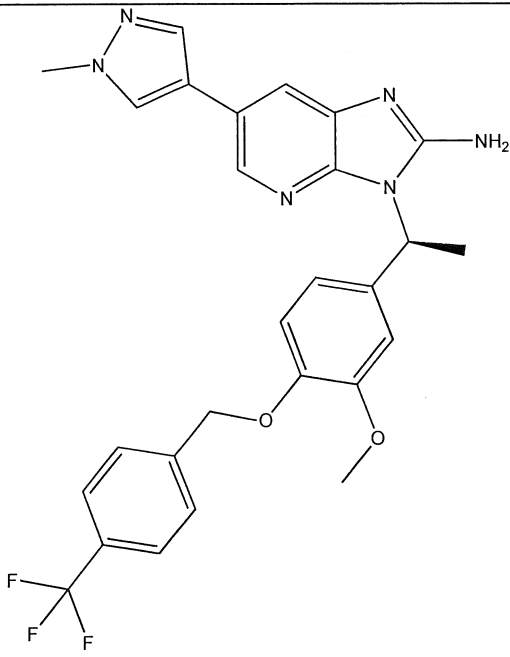
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-40-5	3-(3-metoxi-4-((2-(triflometyl)thiazol-4-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-41	6-(xyclohexyletynyl)-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

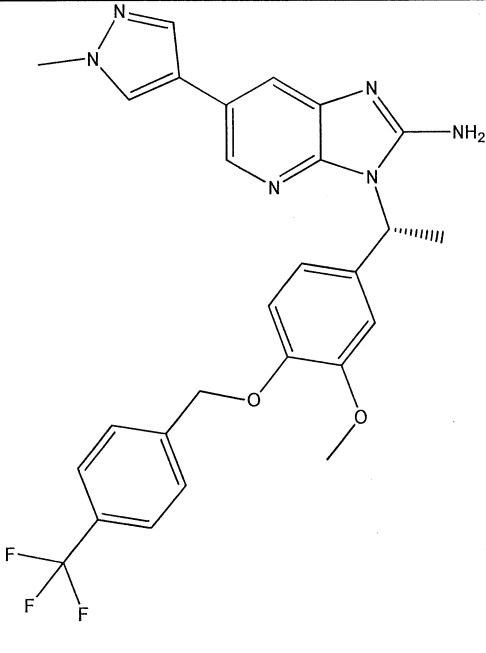
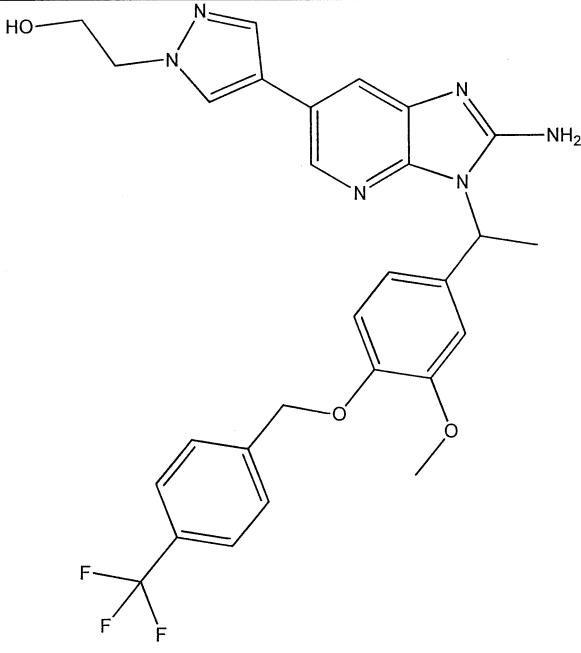
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-42	4-(2-amino-3-(3-metoxymethyl-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol	
Ví dụ 3-43	3-(4-(cyclopropyl(6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin	

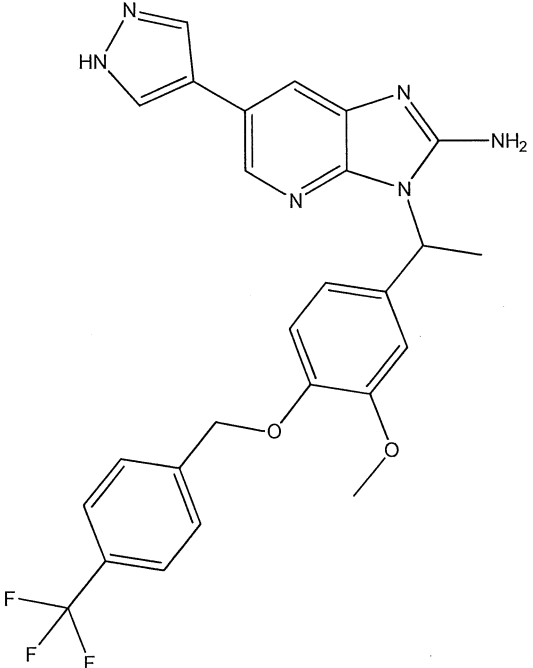
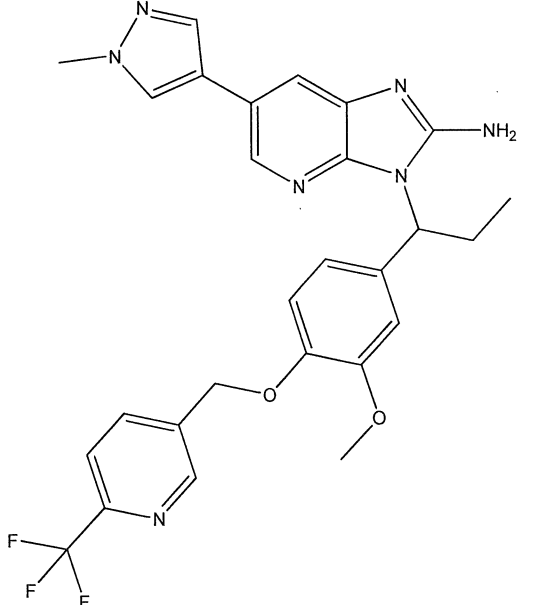
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-44	3-(3-methoxy-4-((3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)benzyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-45	1-(1-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-5-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	

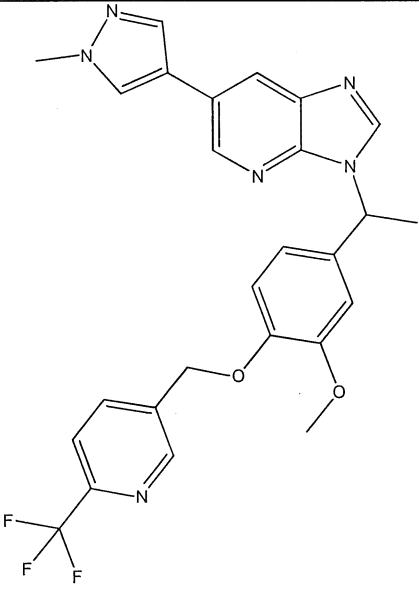
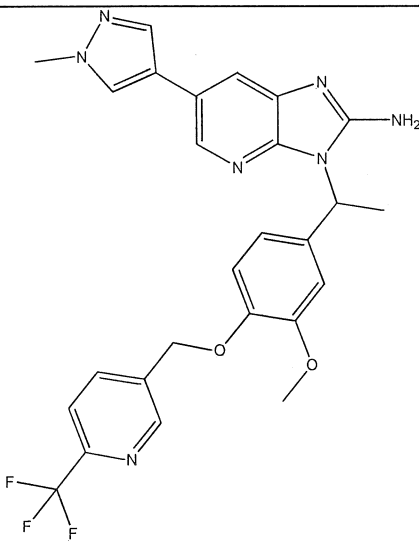
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-46	5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)ethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	
Ví dụ 3-47	5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)ethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	

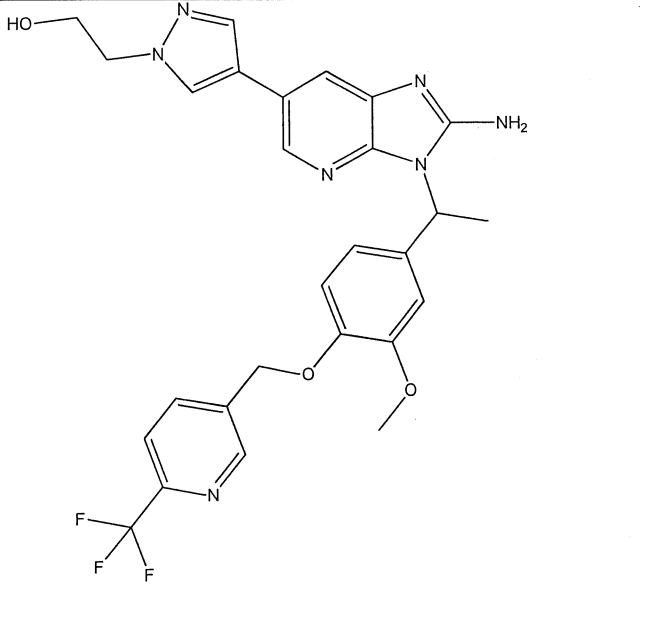
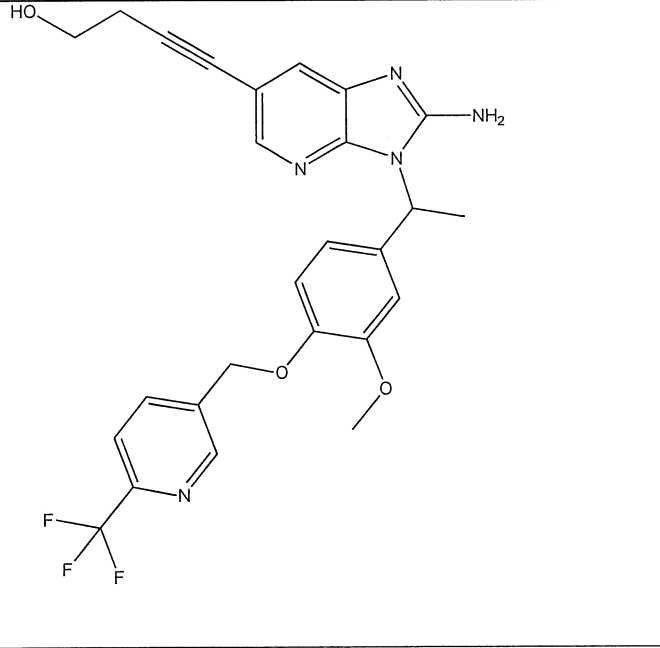
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-48-1	1-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-5-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	
Ví dụ 3-48-2	4-(1-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)but-3-yn-1-ol	

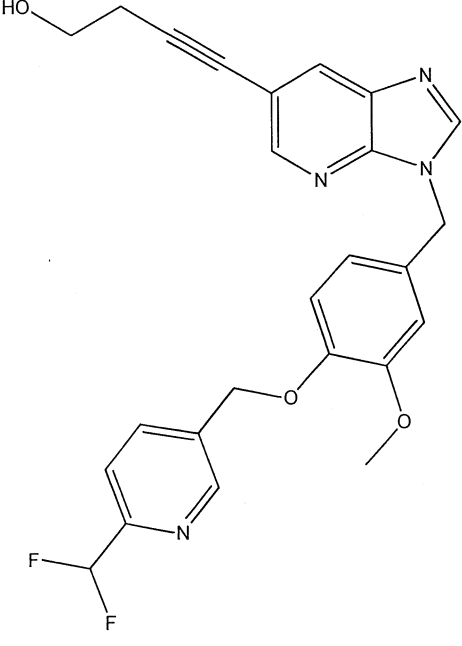
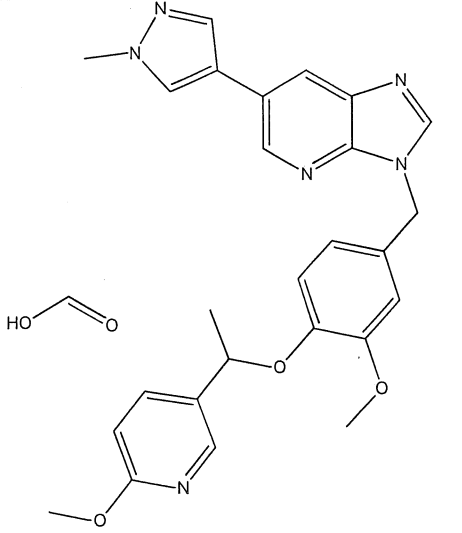
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-49	3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-49-6a	3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh a)	

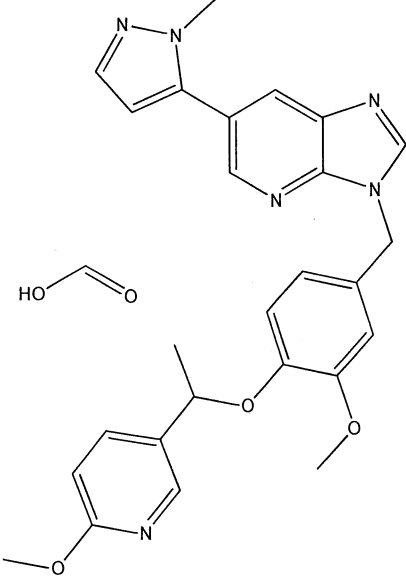
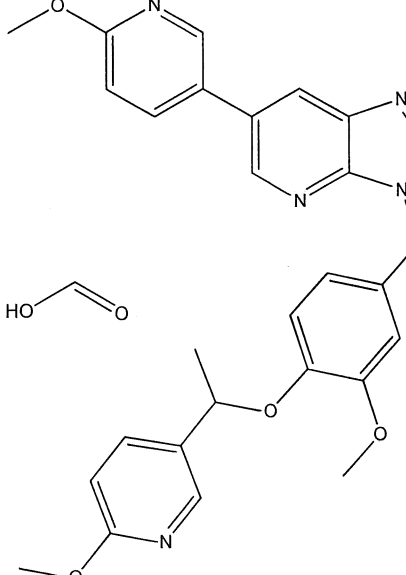
Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-49-6b	3-(1-(3-methoxy-4-((4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)ethyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh b)	
Ví dụ 3-50-1	2-(4-(2-Amino-3-(1-(3-methoxy-4-((4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-ol	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-50-2	3-(1-(3-Metoxý-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)ethyl)-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	
Ví dụ 3-51	3-(1-(3-metoxý-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxý)phenyl)propyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-52	3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	
Ví dụ 3-53	3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-54	2-(4-(2-amino-3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)etan-1-ol	
Ví dụ 3-55	4-(2-amino-3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-56	4-(3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol	
Ví dụ 3-57	3-(3-methoxy-4-(1-(6-methoxypyridin-3-yl)ethoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin format	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-58-1	3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	
Ví dụ 3-58-2	3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	Cấu trúc Hợp chất
Ví dụ 3-58-3	6-(2-flopyridin-4-yl)-3-(3-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế Trk có Công thức (I). Theo phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa chất ức chế Trk có Công thức (I) được dùng với lượng hữu hiệu để đạt được tác dụng điều trị mong muốn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa chất ức chế Trk có Công thức (I) tùy theo cá thể và tình trạng bệnh cần điều trị.

Chất ức chế Trk theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc trong dược phẩm chứa chất ức chế Trk hoặc nhiều chất ức chế Trk. Dược phẩm thích hợp có thể chứa chất ức chế Trk và một hoặc nhiều tá dược được dùng. Chất ức chế Trk được dùng ở dạng, ví dụ, bột, viên nén, viên nang, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương, một phần tùy thuộc vào đường dùng của nó. Chất ức chế Trk có thể được dùng, ví dụ, theo đường miệng hoặc bằng cách tiêm. Tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nguyên liệu vô cơ hoặc hữu cơ chẳng hạn

như gelatin, albumin, lactoza, tinh bột, chất làm ổn định, chất làm nóng chảy, chất nhũ tương hóa, muối và chất đệm. Tá dược được dùng thích hợp cho chế phẩm trong khớp chẳng hạn như dung dịch hoặc huyền phù bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gel hoặc dịch lỏng trợ có trên thị trường.

Chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Thuốc khác được dùng kết hợp với chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk theo sáng chế bao gồm các liệu pháp để điều trị chứng đau và viêm xương khớp. Thuốc khác có thể được dùng đồng thời với chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk. Thuốc khác này cũng có thể được dùng nối tiếp với chất ức chế Trk và dược phẩm chứa chất ức chế Trk.

Tác dụng *in vitro* và *in vivo* của chất ức chế Trk và phương pháp điều chế chất ức chế Trk được ưu tiên theo sáng chế được mô tả trong các ví dụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nghiên cứu *in vitro*

Ví dụ 1- 1: Hoạt tính TrkA

Các chất phản ứng và các vật tư tiêu hao được mua của Sigma Aldrich, Carna Biosciences, hoặc Caliper Life Sciences. Tất cả các điều kiện phản ứng thử nghiệm để xác định IC₅₀ đều nằm trong giới hạn tuyến tính về thời gian và nồng độ enzym. Trong đĩa polypropylen 384 giếng, TrkA (0,4 nM, Carna 08-186) được ủ trước trong chất đệm Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5 có chứa Triton X-100 0,01%, MgCl₂ 10 mM, BSA 0,1%, DTT 1 mM, natri orthovanadat 10 µM và beta-glyxerophosphat 10 µM và hợp chất với nồng độ DMSO 2,5 % trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khởi đầu bằng

thể tích ngang bằng của chất nền peptit (thư mục Caliper Life Sciences số 760430) và ATP trong chất đệm nêu trên. Các nồng độ cuối cùng trong phản ứng là TrkA 200 pM, chất nền peptit 1,5 μ M và ATP (Km ATP) 55 μ M. Ủ phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 180 phút và làm kết thúc bằng chất đệm có chứa EDTA dư (Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5, Brij 0,02%, CR-3 0,1%, DMSO 0,36% và EDTA 100 mM). Đã được cho chạy trong một chu kỳ trên LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) trong thử nghiệm kiểu dịch chuyển di động ngoài chip với điện thế ngược dòng là - 2250 vôn, điện thế xuôi dòng là -500 vôn và áp suất chân không là -1,6 psi. LabChip 3000 tách và đo tín hiệu huỳnh quang của chất nền peptit được gắn nhãn huỳnh quang và sản phẩm peptit được gắn nhãn huỳnh quang có mặt trong mỗi giếng. Kết quả được biểu diễn dưới dạng chuyển đổi sang tỷ lệ phần trăm bằng cách đo chiều cao đỉnh đối với cả chất nền và sản phẩm và chia chiều cao đỉnh của sản phẩm cho tổng của các chiều cao đỉnh của cả chất nền và sản phẩm. Trên mọi đĩa các đối chứng ức chế 100 % (bằng nồng độ bão hòa của staurosporin) và ức chế 0 % (chất nền bằng enzym và DMSO) được dùng để tính sự ức chế theo tỷ lệ phần trăm của các hợp chất được thử nghiệm và giá trị cơ bản Z'.

Bảng 2 thể hiện IC₅₀ của TrkA đối với các hợp chất được chọn.

Ví dụ 1- 2: Hoạt tính TrkB

Các chất phản ứng và các vật tư tiêu hao được mua của Sigma Aldrich, Carma Biosciences, hoặc Caliper Life Sciences. Tất cả các điều kiện phản ứng thử nghiệm để xác định IC₅₀ đều nằm trong giới hạn tuyến tính về thời gian và nồng độ enzym. Trong đĩa polypropylen 384 giếng, TrkB (0,6 nM, Carma 08-187) được ủ trước trong chất đệm Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5 có chứa Triton X-100 0,01%, MgCl₂ 10 mM, BSA 0,1%, DTT 1 mM, 10 μ M natri orthovanadat và beta-glyxerophosphat 10 μ M và hợp chất có nồng độ DMSO

2,5 % trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khởi đầu bằng thể tích ngang bằng của chất nền peptit (thư mục Caliper Life Sciences số 760430) và ATP trong chất đệm nêu trên. Các nồng độ cuối cùng trong phản ứng là TrkB 300 pM, chất nền peptit 1,5 μ M và ATP (Km ATP) 70 μ M. Ủ phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 180 phút và làm kết thúc bằng chất đệm có chứa EDTA dư (Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5, Brij 0,02%, CR-3 0,1%, DMSO 0,36% và EDTA 100 mM). Đã được cho chạy trong một chu kỳ trên LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) trong thử nghiệm kiểu dịch chuyển di động ngoài chip với điện thế ngược dòng là - 2250 vôn, điện thế xuôi dòng là -500 vôn và áp suất chân không là -1,6 psi. LabChip 3000 tách và đo tín hiệu huỳnh quang của chất nền peptit được gắn nhãn huỳnh quang và sản phẩm peptit được gắn nhãn huỳnh quang có mặt trong mỗi giếng. Kết quả được biểu diễn dưới dạng chuyển đổi sang tỷ lệ phần trăm bằng cách đo chiều cao đỉnh đối với cả chất nền và sản phẩm và chia chiều cao đỉnh của sản phẩm cho tổng của các chiều cao đỉnh của cả chất nền và sản phẩm. Trên mọi đĩa các đối chứng ức chế 100 % (bằng nồng độ bão hòa của staurosporin) và ức chế 0 % (chất nền bằng enzym và DMSO) được dùng để tính sự ức chế theo tỷ lệ phần trăm của các hợp chất được thử nghiệm và giá trị cơ bản Z' .

Bảng 2 thể hiện IC_{50} của TrkB đối với các hợp chất được chọn.

Ví dụ 1- 3: Hoạt tính TrkC

Miền xúc tác TrkC ở người [các axit amin 456-825(kết thúc) có mã số truy cập NP_002521.2] được biểu hiện dưới dạng protein dung hợp GST đầu tận cùng N (69 kDa) bằng cách sử dụng hệ thống biểu hiện baculovirus. Tinh chế GST-TRKC bằng cách sử dụng sắc ký glutathion sepharosa và lưu trữ trong Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, Brij35 0,05%, DTT 1 mM, glyxerol 10%, độ pH 7,5 ở nhiệt độ -80C. Đo hoạt tính kinaza bằng thử nghiệm dịch chuyển di

động ngoài chip. Ủ enzym với chất nền được gắn nhãn huỳnh quang, Srcide, trong sự có mặt của 100 μM ATP (Mg/hoặc Mn)/ATP). Các chất nền được phosphoryl hóa và không được phosphoryl hóa được tách riêng và được phát hiện bởi LabChipTM3000.

Bảng 2 thể hiện IC_{50} của TrkC đối với các hợp chất được chọn.

Ví dụ 1- 4: Koạt tính c-FMS

Các chất phản ứng và các vật tư tiêu hao được mua của Sigma Aldrich, Carna Biosciences, hoặc Caliper Life Sciences. Tất cả các điều kiện phản ứng thử nghiệm để xác định IC_{50} đều nằm trong giới hạn tuyến tính về thời gian và nồng độ enzym. Trong đĩa polypropylen 384 giếng, c-FMS (0,14 nM, Carna 08-155) được ủ trước trong chất đệm Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5 có chứa Triton X-100 0,01%, MgCl_2 10 mM, BSA 0,1%, DTT 1 mM, natri orthovanadat 10 μM và beta-glyxerophosphat 10 μM và hợp chất với nồng độ DMSO 2,5 % trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khởi đầu bằng thể tích ngang bằng của chất nền peptit (thư mục Caliper Life Sciences số 760430) và ATP trong chất đệm nêu trên. Các nồng độ cuối cùng trong phản ứng là c-FMS 70 pM, chất nền peptit 1,5 μM và ATP (K_m ATP) 500 μM . Ủ phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 120 phút và làm kết thúc bằng chất đệm có chứa EDTA dư (Hepes-NaOH 100 mM độ pH 7,5, Brij 0,02%, CR-3 0,1%, DMSO 0,36% và EDTA 100 mM). Đĩa được cho chạy trong một chu kỳ trên LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) trong thử nghiệm kiểu dịch chuyển di động ngoài chip với điện thế ngược dòng là - 2250 vôn, điện thế xuôi dòng là -500 vôn và áp suất chân không là -1,6 psi. LabChip 3000 tách và đo tín hiệu huỳnh quang của chất nền peptit được gắn nhãn huỳnh quang và sản phẩm peptit được gắn nhãn huỳnh quang có mặt trong mỗi giếng. Kết quả được biểu diễn dưới dạng chuyển đổi sang tỷ lệ phần trăm bằng cách đo chiều

cao đỉnh đối với cả chất nền và sản phẩm và chia chiều cao đỉnh của sản phẩm cho tổng của các chiều cao đỉnh của cả chất nền và sản phẩm. Trên mọi đĩa các đối chứng ức chế 100 % (bằng nồng độ bão hòa của staurosporin) và ức chế 0 % (chất nền bằng enzym và DMSO) được dùng để tính sự ức chế theo tỷ lệ phần trăm của các hợp chất được thử nghiệm và giá trị cơ bản Z'.

Bảng 2 thể hiện IC₅₀ c-FMS đối với các hợp chất được chọn.

Bảng 2: Kết quả *In vitro* của các chất ức chế Trk tương ứng

[IC₅₀ của TrkA, TrkB và c-FMS]

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
Ví dụ 3- 1	1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	0,001	0,0005	--	0,002
Ví dụ 3- 2-1	1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	0,086	0,023	--	0,004
Ví dụ 3- 2-2	1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -	0,008	0,004	--	0,002

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	benzo[d]imidazol-2-amin				
Ví dụ 3- 2-3	1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin	0,003	0,001	--	0,004
Ví dụ 3- 3	(5-(2-Amino-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit	0,007	0,006	--	0,001
Ví dụ 3- 4	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol	0,836	0,252	--	0,03
Ví dụ 3- 5	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin	0,006	0,005	--	0,002
Ví dụ 3- 6	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol	0,175	0,086	--	0,006

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
Ví dụ 3- 7	2-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol	0,434	0,439	--	0,028
Ví dụ 3- 8	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	11,1	3,46	--	0,359
Ví dụ 3- 9	4-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)morpholin	0,793	0,257	--	0,027
Ví dụ 3- 10	2-(1-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin	0,652	0,574	--	0,013

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
Ví dụ 3- 11	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol	0,135	0,12	--	0,012
Ví dụ 3- 12	1-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperidin-4-amin	1,03	0,637	--	0,031
Ví dụ 3- 13	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol	1,13	0,443	--	0,032
Ví dụ 3- 14	1-(2-Amino-1-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-4-methylpiperazin-2-on	8,98	4,37	--	0,33
Ví dụ 3- 15	3-(3-Metoxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-	0,0003	0,0001	0,503	0,002

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin				
Ví dụ 3- 16	(5-(2-Amino-3-(3-metoxo-4-((4-metoxo-4-metoxypiperidin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit	0,0005	0,0002	--	0,002
Ví dụ 3- 17	3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypiperidin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,179	0,066	--	0,016
Ví dụ 3- 18-1	2-(1-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypiperidin-3-yl)methoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin	0,054	0,057	--	0,005
Ví dụ 3- 18-2	4-(3-(3-Metoxo-4-((6-metoxypiperidin-3-yl)methoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)morpholin	0,09	0,031	--	0,008

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
Ví dụ 3- 18-3	6-(4-Xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,113	0,052	--	0,016
Ví dụ 3- 18-4	4-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan	0,47	0,349	--	0,036
Ví dụ 3- 18-5	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,025	0,021	--	0,007
Ví dụ 3- 18-6	1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)piperidin-4-amin	0,232	0,133	--	0,012
Ví dụ 3- 18-7	Axit (S)-1-(3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -	0,008	0,013	--	0,032

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-carboxylic				
Ví dụ 3- 19	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,001	0,0009	--	0,002
Ví dụ 3- 20	3-(3-Metoxy-4-((6-methylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,0009	0,0006	--	0,003
Ví dụ 3- 21	3-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol	0,026	0,024	--	0,007
Ví dụ 3- 22	3-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol	0,306	0,317	--	0,015

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
Ví dụ 3- 23	2-(3-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol	0,051	0,057	--	0,013
Ví dụ 3- 24	2-(1-(3-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin	0,088	0,043	--	0,007
Ví dụ 3- 25	3-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,032	0,018	--	0,003
Ví dụ 3- 26	1-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	0,59	0,315	--	0,03
Ví dụ 3- 27	1-(2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-	0,852	0,305	--	0,379

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	methylpiperazin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol				
Ví dụ 3- 28	3-(3-Etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,337	0,179	--	0,012
Ví dụ 3- 29	1-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)-4-methylpiperazin-2-on	6,02	4,28	--	0,431
Ví dụ 3- 30	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(5-metyl-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin	0,201	0,118	--	0,015
Ví dụ 3- 31	1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(5-metyl-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	1,48	0,889	--	0,161
Ví dụ 3-	7-(3-(3-Metoxy-4-((6-	0,36	0,15	--	0,041

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
32	metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol				
Ví dụ 3- 33	7-(1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol	1,16	0,372	--	0,151
Ví dụ 3- 34	3-(3-Metoxy-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,032	0,026	--	0,059
Ví dụ 3- 35-1	3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0006	0,0003	--	0,003
Ví dụ 3- 35-2	3-(3-Metoxy-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -	0,0002	0,0002	--	0,005

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin				
Ví dụ 3- 35-3	3-(3-Metoxy-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0002	0,0003	--	0,005
Ví dụ 3- 35-4	3-(4-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0002	0,0002	--	0,003
Ví dụ 3- 35-5	3-(3-metoxy-4-((2-metylthiazol-4-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0005	0,0002	--	0,005
Ví dụ 3- 36	3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-phenyl-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,006	0,004	--	0,007
Ví dụ 3- 37-1	6-(4-flophenyl)-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -	0,009	0,004	--	0,009

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin				
Ví dụ 3- 37-2	3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,003	0,002	--	0,005
Ví dụ 3- 37-3	3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,051	0,016	--	0,011
Ví dụ 3- 37-4	3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1,3,5-trimetyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,014	0,013	--	0,005
Ví dụ 3- 37-5	3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyridin-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,002	0,0007	--	0,002
Ví dụ 3- 37-6	3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyridin-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-	0,005	0,002	--	0,006

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	amin				
Ví dụ 3- 38	3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyridin-2-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,004	0,002	--	0,005
Ví dụ 3- 39	3-(3-metoxo-4-((4-(perfloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0003	0,0006	--	0,028
Ví dụ 3- 40-1	3-(3-metoxo-4-((4-(triflometoxy)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0002	0,0002	--	0,008
Ví dụ 3- 40-2	3-(3-metoxo-4-((4-((triflometyl)thio)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0002	0,0006	--	0,018
Ví dụ 3- 40-3	3-(4-((6-isopropylpyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -	0,0002	0,0002	--	0,005

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin				
Ví dụ 3- 40-4	3-(3-metoxý-4-((4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0002	0,0003	--	0,01
Ví dụ 3- 40-5	3-(3-metoxý-4-((2-(triflometyl)thiazol-4-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0002	0,0002	--	0,007
Ví dụ 3- 41	6-(xyclohexyletynyl)-3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,065	0,08	--	0,213
Ví dụ 3- 42	4-(2-amino-3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol	0,007	0,003	--	0,013
Ví dụ 3-	3-(4-(xyclopropyl(6-	0,058	0,051	--	0,794

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μ M)	IC ₅₀ TrkB (μ M)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μ M)
43	metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin				
Ví dụ 3- 44	3-(3-metoxy-4-((3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,039	0,041	--	0,765
Ví dụ 3- 45	1-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	0,003	0,001	--	0,073
Ví dụ 3- 46	5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amin	0,085	0,037	--	0,686
Ví dụ 3- 47	5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-metoxy-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1 <i>H</i> -	1,24	0,427	--	4,13

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	benzo[<i>d</i>]imidazol				
Ví dụ 3- 48-1	1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol	0,102	0,014	--	0,16
Ví dụ 3- 48-2	4-(1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-yl)but-3-yn-1-ol	0,692	0,127	--	4,68
Ví dụ 3- 49	3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	n/d	n/d	--	n/d
Ví dụ 3- 49-6a	3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh a)	0,0003	0,0006	--	0,019

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
Ví dụ 3- 49-6b	3-(1-(3-metoxý-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh b)	0,005	0,003	--	0,096
Ví dụ 3- 50-1	2-(4-(2-Amino-3-(1-(3-metoxý-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)etan-1-ol	n/d	n/d	--	n/d
Ví dụ 3- 50-2	3-(1-(3-Metoxý-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	n/d	n/d	--	n/d
Ví dụ 3- 51	3-(1-(3-metoxý-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxý)phenyl)propyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	n/d	n/d	--	n/d
Ví dụ 3-	3-(1-(3-metoxý-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-	0,007	0,001	--	0,056

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
52	yl)metoxy)phenyl)ethyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin				
Ví dụ 3- 53	3-(1-(3-metoxyl-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)ethyl)-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	0,0004	0,0006	--	0,019
Ví dụ 3- 54	2-(4-(2-amino-3-(1-(3-metoxyl-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)ethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)etan-1-ol	n/d	n/d	--	n/d
Ví dụ 3- 55	4-(2-amino-3-(1-(3-metoxyl-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)ethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol	0,001	0,001	--	0,137
Ví dụ 3- 56	4-(3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxylbenzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl)but-3-	0,017	0,004	--	0,025

Ví dụ Số	Tên Hợp chất	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c- FMS (μM)
	yn-1-ol				
Ví dụ 3- 57	3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	0,035	0,013	--	0,058
Ví dụ 3- 58-1	3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	0,449	0,219	--	0,082
Ví dụ 3- 58-2	3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	0,16	0,061	--	0,103
Ví dụ 3- 58-3	6-(2-flopyridin-4-yl)-3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin format	0,215	0,068	--	0,102

n/d biểu thị không phát hiện được

-- biểu thị không thử nghiệm

Ví dụ 2: Nghiên cứu *in vivo*

Ví dụ 2- 1: Tác dụng của Chất ức chế Trk lên Chứng viêm khớp Đầu gối Peptidoglycan-Polysacarit Tái hoạt

Chuột Lewis đực được để cho thích nghi với điều kiện thử nghiệm trong thời gian 7 ngày. Các con chuột được nhốt 5 con trong mỗi lồng trong lồng polycarbonat kiểu hộp đựng giấy với phần trên bằng dây, nền bằng nan gỗ và thức ăn treo lơ lửng và chai nước.

Vào ngày -21, các con chuột Lewis đực được chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị theo thể trọng. Gây mê các con chuột và tiêm bằng peptidoglycan-polysacarit (PGPS) vào đầu gối phải để gây ra chứng viêm khớp PGPS. Chứng viêm khớp được tái hoạt vào các ngày 0 và 14 bằng cách tiêm PGPS trong tĩnh mạch đuôi. Các con vật được dùng liều lượng trong khớp với tá dược lỏng, triamxinolon và hợp chất thử nghiệm vào ngày -7. Các nhóm điều trị được thể hiện trên Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3: Nhóm Điều trị Chứng viêm khớp Đầu gối PGPS

Nhóm	Điều trị	Liều lượng
1	Tá dược lỏng (Không tái hoạt)	Không áp dụng
2	Tá dược lỏng	Không áp

		dụng
3	Triamxinolon	0,06 mg
4	3-(3-Metoxo-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin	1 mg

Cân các con chuột ở ranh giới vào các ngày 0, 4, 14 và 18. Đo độ dày đầu gối bằng thước kẹp ở ranh giới và vào các ngày 0, 2, 4, 14, 16 và 18. Phân tích đáng đi diễn ra vào các ngày 0-4 và 14-18, bằng cách ghi video các con vật được chọn vào các ngày 3 và 17. Tiến hành phân tích đáng đi bằng cách bôi mực vào mặt bụng của chân và ghi lại tài liệu về việc mang khối lượng trong quá trình di chuyển ngang qua tờ giấy.

Kết liễu các con vật vào ngày 18. Cắt đầu gối phải, xét bớt mô ngoại lai, và tập hợp vào formalin được đậm trung tính 10%. Sau hai ngày trong chất đậm formalin và ba ngày trong chất khử vôi axit formic 10%, cắt đầu gối thành hai nửa gần như bằng nhau trong mặt phẳng trước và xử lý để nhúng parafin và nhuộm màu bằng T.Blue. Sau đó tiến hành xét nghiệm mô về sự tái hấp thụ xương, viêm, dịch rỉ viêm khớp và sự hư hỏng sụn.

Thể trọng, sự khiếm khuyết đáng đi và số đo bề dày được phân tích bằng cách sử dụng phân tích biến thiên một chiều (ANOVA 1 chiều) bằng đánh giá so sánh phức hợp Dunnett. Số điểm đáng đi được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm Kruskal-Wallis (ANOVA không tham số) bằng đánh giá so sánh phức hợp Dunn. Phân tích số điểm mô bệnh học bằng cách sử dụng thử nghiệm

Kruskal-Wallis (ANOVA không tham số) bằng đánh giá so sánh phức hợp Dunn.

Các con vật đối chứng tá được lỏng tăng thể trọng trung bình là xấp xỉ 96 gam qua quá trình nghiên cứu, mà giảm đáng kể so với các đối chứng không tái hoạt. Không có sự khác biệt đáng kể so với nhóm điều trị bất kỳ. Sau lần tái hoạt thứ hai, một vài con vật phát triển viêm PGPS toàn thân mà ảnh hưởng đến mắt cá chân và làm thỏa hiệp số đo đau. Số điểm và sự khiếm khuyết đáng dãi và đối với đối chứng tá được lỏng đạt đỉnh hai ngày sau lần tái hoạt thứ nhất và một ngày sau lần tái hoạt thứ hai, và tăng lên đáng kể ở các đối chứng không tái hoạt ở tất cả các thời điểm ngoại trừ hai thời điểm trước khi tái hoạt (ngày 0 và ngày 14). Lần tái hoạt thứ nhất đạt đỉnh cao hơn, nhưng hạ xuống đột ngột hơn. Mẫu được đảo ngược đối với số đo bề dày đầu gối, với đỉnh cao hơn nhiều và hạ xuống đột ngột hơn sau lần tái hoạt thứ hai. Các phân mô bệnh học được đánh dấu là viêm nghiêm trọng với dịch rỉ viêm khớp và sự hư hỏng sụn từ tối thiểu đến nhẹ và sự tái hấp thụ xương từ tối thiểu đến trung bình. Tất cả các tham số tăng lên đáng kể ở các đối chứng không tái hoạt, mà có tổn thương tối thiểu, ngoại trừ sự tái hấp thụ xương, mà thay đổi từ tối thiểu đến đáng kể.

Các con vật được điều trị bằng 0,06 mg triamxinolon đã giảm đáng kể số điểm và sự khiếm khuyết đáng dãi trong suốt lần tái hoạt thứ nhất (các ngày 1-4) và vào ngày 15, 17, và 18 của lần tái hoạt thứ hai. Các giá trị AUC cũng được giảm đáng kể, bất kể mỗi lần tái hoạt được tính riêng rẽ (74-99%) hay cộng gộp (88-92%). Các số đo bề dày đầu gối cũng được giảm đáng kể vào các ngày 2, 4, 16, và 18, cũng như là trước lần tái hoạt thứ nhất vào ngày 0, với sự giảm 53-106% tương ứng ở AUC. Các phân mô bệnh học có sự giảm đáng kể 61-88% ở tất cả các tham số, với sự giảm đáng kể 74% ở số điểm tổng cộng.

Các con vật được điều trị bằng 1 mg 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin có sự giảm đáng kể ở số điểm và khiếm khuyết đáng đi trong suốt lần tái hoạt thứ nhất. Số điểm được giảm đáng kể trong suốt lần tái hoạt thứ hai, và sự giảm của sự khiếm khuyết là đáng kể vào các ngày 15, 17, và 18. Các giá trị AUC đối với lần tái hoạt thứ nhất (92-93%) và lần tái hoạt thứ hai (85-86%) được giảm đáng kể đối với cả số điểm và sự khiếm khuyết, và AUC tổng cộng được giảm đáng kể đối với sự khiếm khuyết (84%). Số đo bề dày đầu gối được giảm đáng kể vào ngày 14 (ngay trước lần tái hoạt thứ hai). Các giá trị AUC nhìn chung không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị. Các phần mô bệnh học có sự giảm đáng kể 49-94% ở tất cả các tham số, với sự giảm đáng kể 70% ở số điểm tổng cộng.

Ví dụ 2- 2: Tác dụng của Chất ức chế Trk lên Viêm xương khớp Do Mononatri Iodoacetat Gây ra

Các con chuột đực Wistar được để cho thích nghi với điều kiện thử nghiệm trong thời gian 5 ngày. Nhốt riêng rẽ các con chuột trong lồng polycarbonat kiểu hộp đựng giấy micro-isolator có nền viên tròn và chai nước. Thức ăn dạng viên khô của hợp phần đã biết và các thành phần dinh dưỡng được cung cấp tùy thích

Các con vật được chia ngẫu nhiên theo kiểu điều trị bằng cách sử dụng thiết bị tạo số ngẫu nhiên trực tuyến. Mỗi nhóm điều trị được gán số, cho vào thiết bị tạo số ngẫu nhiên, được ghi lại sau đó dịch trở lại thành sự điều trị đi kèm. Tất cả các mũi tiêm được tiêm vào chân trái trừ khi việc điều trị được chỉ định là “Đổi bên” trong trường hợp đó mũi tiêm được tiêm vào chân phải. Cả hai chân được cạo lông ở tất cả các con vật vào thời gian tiêm điều trị che khuất tầm nhìn người quản lý thử nghiệm.

Cân các con chuột vào ngày trước khi tiêm bằng mononatri iodoaxetat (MIA), chất được dùng để gây ra viêm xương khớp ở các con vật. Vào ngày tiêm, các con chuột thuộc các nhóm 2-8 tiếp nhận liều lượng dưới da (SC) của buprenorphin ít nhất một giờ trước khi gây cảm ứng. Đạt được sự cảm ứng gây mê đối với tất cả các nhóm. Sau đó đặt các con vật chưa quen thí nghiệm trong khu vực hồi sức. Tất cả các con vật khác tiếp nhận thuốc tiêm MIA. Ở các con vật tiếp nhận MIA, chân sau bị bẻ gập lại và thuốc tiêm MIA (25 µl) được tiêm vào không gian trong khớp bằng cách sử dụng kim tiêm 1,27 cm (½ in) cỡ 27. Thực hiện chăm sóc sau phẫu thuật tiêu chuẩn (hai lần một ngày trong 48 giờ).

Nhóm	Điều trị	Các con vật/nhóm	Các con vật/Thời Điểm
1	Chưa quen thí nghiệm	8	8
2	MIA/LRS*	8	8
3	MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (100 µg) <i>Cùng một bên cơ thể</i>	8	8
4	MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (100 µg) <i>Đối bên</i>	8	8

5	MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (30 µg) <i>Cùng một bên cơ thể</i>	8	8
6	MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (30 µg) <i>Đổi bên</i>	8	8
7	MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (10 µg) <i>Cùng một bên cơ thể</i>	8	8
8	MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-amin (10 µg) <i>Đổi bên</i>	8	8

* Dung dịch Ringer Lactat: đối chứng tiêm/giả dược.

Vào ngày 8 vật phẩm thử nghiệm được dùng như mô tả ở trên. Vào các ngày -1, 7, 14, 21, 28, và 35 sau cảm ứng, sự mang khối lượng được đánh giá.

Thang đo của sự mang khối lượng được dùng bằng cách sử dụng buồng thủy tinh nhựa dẻo để đánh giá lượng khối lượng được phân bố lên mỗi chi sau. Các con vật được để cho thích nghi với buồng trong thời gian ít nhất là 5 phút trước thử nghiệm và sự phân bố khối lượng được ghi lại 5 lần.

Không tìm thấy quan sát đối nghịch ở kết quả thể trọng do việc điều trị. MIA/LRS kém hơn đáng kể so với MIA/3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin *Cùng một bên cơ thể* 100 µg và 30 µg vào ngày 35 ($p < 0,05$).

Các mũi tiêm 3-(3-metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin 100 và 30 µg *Cùng một bên cơ thể* có hiệu quả trong suốt bốn tuần sau khi sử dụng. Quan sát thấy hiệu quả 3-(3-metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin 10 µg *Cùng một bên cơ thể* vào thời gian từ 2 đến 4 tuần sau khi sử dụng. 3-(3-Metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin 100 µg *Đối bên* không thể hiện sự giảm đau toàn thân vào thời điểm bất kỳ trong suốt nghiên cứu (1-4 tuần), trong khi đó việc dùng 3-(3-metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin 30 µg *Đối bên* dẫn đến hiệu quả chỉ vào thời điểm 3 tuần và việc dùng 3-(3-metoxyl-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin 10 µg *Đối bên* dẫn đến hiệu quả ở 3 và 4 tuần sau khi sử dụng.

Kết liễu các con vật vào ngày 36. Thu lấy cả hai khuỷu chân sau từ mỗi con vật; cắt bỏ da ra khỏi khớp và cắt bỏ xương bánh chè trong khi để lại càng nhiều càng tốt khối mỡ sau bánh chè nguyên vẹn với khớp. Đặt khuỷu chân sau

trong băng thích hợp với gạc cuộn tròn để bó chặt khuỷu chân sau trong băng và sau đó đặt vào Paraformaldehyt 4 %. Các mẫu này được đánh giá về tổ chức mô.

Mô bệnh học không bộc lộ sự thay đổi bất lợi nào có thể quy cho 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin trong khớp đầu gối.

Ví dụ 3: Tổng hợp Chất ức chế Trk

Ví dụ 3- 1: Tổng hợp 1-(3-Metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Ví dụ 3- 1- 1: Điều chế 3-Metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzonitril

Bổ sung xesi cacbonat (6,68 g, 20,50 mmol) và p-metoxibenzyl clorua (2,81 g, 17,92 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-hydroxy-3-metoxibenzonitril (2,43 g, 16,29 mmol) trong axetonitril (75 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu và khuấy. Sau 1 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc để tạo ra 4,56 g (>100%) 3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzonitril dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. Sử dụng nguyên liệu thô trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 3- 1- 2: Điều chế (3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)phenyl)metanamin

Bổ sung lithi nhôm hydrua (0,93 g, 24,44 mmol Thận trọng: thoát khí và tỏa nhiệt trung bình) vào dung dịch có khuấy của 3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzonitril (4,39 g, 16,29 mmol) thô trong tetrahydrofuran (50 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C trong khi bổ sung từ từ nước (930 μ l) (thoát khí). Sau đó xử lý hỗn hợp bằng dung dịch natri hydroxit 1N (930 μ l)

và nước thêm vào (2,8 ml). Để hỗn hợp có khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó lọc nó qua Xelit với sự hỗ trợ của etyl axetat. Làm khô dịch lọc trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,90 g (86% cho 2 bước) 3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)phenyl)metanamin dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

Ví dụ 3- 1- 3: Điều chế 4-bromo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-2-nitroanilin

Bổ sung 4-bromo-1-fluor-2-nitrobenzen (3,43 g, 15,61 mmol) và diisopropyletylamin (2,52 g, 19,51 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)phenyl)metanamin (4,48 g, 16,39 mmol) trong axetonitril (75 ml). Gia nhiệt dung dịch màu vàng tươi thu được đến hồi lưu. Sau 16 giờ, để hỗn hợp màu da cam nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng diclometan (2 x 150 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 7,71 g (99%) 4-bromo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-2-nitroanilin dưới dạng chất bán rắn màu da cam.

Ví dụ 3- 1- 4: Điều chế 4-bromo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)benzen-1,2-diamin

Bổ sung amoni clorua (0,44 g, 8,15 mmol) và bột sắt (9,10 g, 163 mmol) vào huyền phù có khuấy của 4-bromo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-2-nitroanilin (7,71 g, 16,30 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml), etanol (25 ml), và nước (25 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 5 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit với sự hỗ trợ của etanol. Cô dịch lọc, và phân căn phân chia giữa diclometan và nước. Tách pha hữu cơ, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô

để tạo ra 6,73 g (95%) 4-bromo-*N*¹-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)benzen-1,2-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 1- 5: Điều chế 5-bromo-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung dung dịch 4-bromo-*N*¹-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)benzen-1,2-diamin (3,40 g, 7,67 mmol) trong metanol (75 ml), axetonitril (75 ml), và diclometan (25 ml) vào dung dịch có khuấy của xyanogen bromua (5,0 M trong axetonitril, 5,0 ml, 25,0 mmol) trong nước (75 ml). Việc bổ sung dung dịch diamin được tiến hành trong thời gian 45 phút. Để dung dịch màu nâu thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng, và hòa tan phần cặn trong diclometan. Rửa dung dịch này bằng dung dịch natri hydroxit 1N, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2,46 g chất rắn màu nâu-da cam. Tán nhỏ nguyên liệu thô với diethyl ete tạo ra 1,54 g 5-bromo-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

Ví dụ 3- 1- 6: Điều chế 1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,15 g, 0,73 mmol), kali phosphat (0,44 g, 2,06 mmol), trixyclohexylphosphin (0,016 g, 0,059 mmol), và paladi(II)axetat (0,007 g, 0,029 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-bromo-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin (0,28 g, 0,59 mmol) trong 1,4-dioxan (8 ml) và nước (6 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 125°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 15 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (x3), và rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên

magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,33 g chất rắn màu xanh lá cây nhạt. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột vàng SiO₂, trong dịch rửa giải amoni 2 M metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,13 g (48%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhò: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,05 – 6,87 (m, 6H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H) ppm; (M+1) 470.

Ví dụ 3- 2: Tổng hợp Các hợp chất Khác từ 5-bromo-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong

Ví dụ 3- 1 bằng cách dùng đối tác nối axit boronic/este của boronat thích hợp:

Ví dụ 3- 2- 1: 1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 – 9,07 (m, 3H), 7,57 – 7,54 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 3H), 6,71 (br s, 2H), 6,66 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; (M+1) 468.

Ví dụ 3- 2- 2: 1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(pyridin-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,66 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 3H), 6,72 – 6,64 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; (M+1) 467.

Ví dụ 3- 2- 3: 1-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-5-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 3H), 6,65 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,54 (br s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 4H), 2,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H) ppm; (M+1) 569.

Ví dụ 3- 3: Tổng hợp (5-(2-Amino-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit

Ví dụ 3- 3- 1: Điều chế 4-iodo-*N*-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-2-nitroanilin

Bổ sung 1-flo-4-iodo-2-nitrobenzen (4,67 g, 17,49 mmol) và diisopropyletylamin (2,83 g, 21,86 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)metanamin (5,02 g, 18,37 mmol) trong axetonitril (75 ml). Gia nhiệt dung dịch màu vàng tươi thu được đến hồi lưu. Sau 17 giờ, để hỗn hợp màu da cam nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 100 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 9,49 g (>100 %) 4-iodo-*N*-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-2-nitroanilin dưới dạng chất bán rắn màu da cam.

Ví dụ 3- 3- 2: Điều chế 4-iodo-*N*¹-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)benzen-1,2-diamin

Bổ sung amoni clorua (7,48 g, 139,9 mmol) và sắt (II) sulfat heptahydrat (14,59 g, 52,47 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-2-nitroanilin (9,10 g, 17,49 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml), etanol (50 ml), và nước (10 ml). Xử lý huyền phù màu da cam nhạt bằng kẽm (3,43 g, 52,47 mmol). Làm ấm từ từ hỗn hợp này đến hồi lưu. Sau 3,5 giờ, màu của hỗn hợp phản ứng đổi từ màu da cam sang màu lục vàng. Ở thời điểm này để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Xelit, và rửa bánh lọc bằng metanol. Cô dịch lọc, tạo huyền phù phần cặn trong nước. Chiết hỗn hợp trong nước bằng cloroform (x 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 8,32 g (97 %) 4-iodo-*N*¹-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)benzen-1,2-di-amin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 3- 3: Điều chế 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung dung dịch xyanogen bromua (5,0 M trong axetonitril, 17,0 ml, 85,00 mmol) vào huyền phù có khuấy của 4-iodo-*N*¹-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)benzen-1,2-di-amin (8,32 g, 16,97 mmol) trong diclometan (100 ml) và metanol (50 ml). Để hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch natri hydroxit 1 N (250 ml) và để có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, chất kết tủa được tạo thành. Tách chất rắn ra bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra 4,42 g (51%) 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 3- 4: Điều chế 5-(6-clopyridin-3-yl)-1-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung axit (6-clopyridin-3-yl)boronic (0,14 g, 0,89 mmol), kali phosphat (0,58 g, 2,72 mmol), trixyclohexylphosphin (0,044 g, 0,16 mmol), và paladi(II)axetat (0,017 g, 0,078 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin (0,40 g, 0,78 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 125°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 15 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng cloroform (x 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,43 g chất rắn màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 24 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 5-10%) tạo ra 0,23 g (58%) 5-(6-clopyridin-3-yl)-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 3- 5: Điều chế (5-(2-Amino-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit

Bổ sung dimethylphosphin oxit (0,029 g, 0,37 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (0,035 g, 0,060 mmol), paladi(II) axetat (0,007 g, 0,030 mmol), và xesi cacbonat (0,20 g, 0,60 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-(6-clopyridin-3-yl)-1-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin (0,15 g, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 150°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 45 phút, bổ sung các phần thêm vào của dimethylphosphin oxit (0,029 g, 0,37 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (0,035 g, 0,060 mmol), và paladi(II) axetat (0,007 g, 0,030 mmol). Đưa hỗn hợp phản ứng này vào vòng gia nhiệt thứ hai trong lò phản ứng vi sóng (45 phút, 150°C). Sau chu kỳ gia nhiệt thứ hai, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết

bằng cloroform (x 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,24 g chất rắn màu vàng tươi. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột vàng SiO₂, amoni 2M 5-10% trong dịch rửa giải metanol/diclometan) tạo ra 0,052 g (32%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,71 – 6,64 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 13,5 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 543.

Ví dụ 3- 4: Tổng hợp 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Ví dụ 3- 4- 1: Điều chế tert-butyl 3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamate

Bổ sung kali cacbonat (30,61 g, 221,5 mmol) và 5-(clometyl)-2-metoxypyridin hydroclorua (18,33 g, 94,46 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-hydroxy-3-metoxibenzylicarbamat (22,44 g, 88,59 mmol) trong axetonitril (250 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu và khuấy. Sau 23 giờ, để huyền phù màu xanh lá cây nhạt nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (600 ml), dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Tách chất rắn ra bằng cách lọc và rửa bằng nước. Hòa tan chất rắn ẩm trong diclometan (300 ml), và lượng nhỏ của nước được tách ra và được loại bỏ. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 31,92 g (96%) tert-butyl 3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamate dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 4- 2: Điều chế (3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin

Bổ sung axit trifloaxetic (75 ml, 973,5 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamate (31,92 g, 85,25 mmol) trong diclometan (100 ml). Để dung dịch màu vàng thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng đến khô, và hòa tan phần cặn trong nước (250 ml). Chiết dung dịch axític bằng diethyl ete (2 x 125 ml; các pha hữu cơ được loại bỏ). Sau đó pha nước được làm thành bazơ bằng amoni hydroxit đặc. Sau đó chiết pha nước bazơ bằng diclometan (2 x 200 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 21,46 g (92%) (3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 4- 3: Điều chế 4-iodo-*N*-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-2-nitroanilin

Bổ sung 1-iodo-4-nitrobenzen (4,55 g, 17,04 mmol) và diisopropyletylamin (3,30 g, 25,56 mmol) vào dung dịch có khuấy của (3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin (5,00 g, 18,23 mmol) trong axetonitril (75 ml). Gia nhiệt dung dịch màu vàng đến hồi lưu và khuấy. Sau 4 giờ, để hỗn hợp màu da cam-nâu nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (150 ml). Tách chất kết tủa màu da cam nhạt thu được ra bằng cách lọc và rửa bằng nước. Hòa tan chất rắn ẩm trong diclometan, và lượng nhỏ của nước được tách ra và được loại bỏ. Làm khô pha hữu cơ trên magie suflat, lọc, và cô để tạo ra 7,10 g (80%) 4-iodo-*N*-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-2-nitroanilin dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt.

Ví dụ 3- 4- 4: Điều chế 4-iodo-*N*¹-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)benzen-1,2-diamin

Bổ sung amoni clorua (5,83 g, 109,0 mmol) và sắt (II) sulfat heptahydrat (13,25 g, 47,67 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-2-nitroanilin (7,10 g, 13,62 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml), metanol (50 ml), và nước (10 ml). Xử lý huyền phù màu da cam nhạt bằng kẽm (3,12 g, 47,67 mmol). Làm ấm từ từ hỗn hợp này đến hồi lưu. Sau 20 phút, màu của hỗn hợp phản ứng đổi từ màu da cam sang màu lục vàng. Ở thời điểm này để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Xelit, và rửa bánh lọc bằng cloroform. Sau đó rửa dịch lọc bằng dung dịch amoni hydroxit 5N (75 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 6,49 g 4-iodo-*N*¹-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)benzen-1,2-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 4- 5: Điều chế 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung trietyl orthoformat (4,45 g, 30,03 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,075 g, 0,39 mmol) vào huyền phù có khuấy của 4-iodo-*N*¹-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)benzen-1,2-diamin trong etanol (100 ml). Khi hỗn hợp thu được được làm ấm đến hồi lưu, chất rắn hòa tan từ từ để tạo ra dung dịch màu da cam. Sau 45 phút, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Bổ sung nước (250 ml) vào hỗn hợp, và tách chất rắn ra bằng cách lọc. Hòa tan chất rắn ẩm trong etyl axetat (250 ml), và rửa dung dịch này bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 5,99 g (91%) 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 4- 6: Điều chế 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,19 g, 0,93 mmol), kali phosphat (0,55 g, 2,60 mmol), trixyclohexylphosphin (0,021 g, 0,074 mmol), và paladi(II)axetat (0,008 g, 0,037 mmol) vào huyền phù 5-iodo-1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,37 g, 0,74 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 125°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 15 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng cloroform (x3), và làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,45 g chất rắn màu xanh lá cây nhạt. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,14 g (40%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 – 9,14 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H) ppm; (M+1) = 454.

Ví dụ 3- 5: Tổng hợp 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Điều chế 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin từ 5-iodo-1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol và tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 4- 6 để tổng hợp Ví dụ 3- 4. Thu được sản phẩm cuối cùng sau khi loại bỏ sự bảo vệ bằng carbamat trong điều kiện axit: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0

Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H) ppm; (M+1) = 525.

Ví dụ 3- 6: Tổng hợp 1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung 3-etylnylpiperidin hydroclorua (0,11 g, 0,75 mmol), natri azit (0,051g, 0,79 mmol), muối natri của axit L-ascorbic (0,025 g, 0,13 mmol), trans-*N,N'*-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (0,023 mg, 0,158 mmol), kali cacbonat (0,13 g, 0,95 mmol), và đồng(I) iodua (0,024 g, 0,13 mmol) vào huyền phù 5-iodo-1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,32 g, 0,63 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4 ml) và nước (1 ml). Để hỗn hợp màu xanh nước biển thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp màu vàng bằng dung dịch amoni hydroxit 5N và chiết bằng cloroform (2 x 30 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,53 g dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 24 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-10%) tạo ra 0,15 g (45%) sản phẩm dưới dạng chất rắn có bột màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 – 8,53 (m, 2H), 8,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,72 – 1,44 (m, 3H) ppm; (M+1) = 526.

Ví dụ 3- 7: Tổng hợp 2-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol

Ví dụ 3- 7- 1: Điều chế 1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitril

Bổ sung kẽm(II) xyanua (0,64 g, 3,52 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,46 g, 0,40 mmol) và kali cacbonat (0,63 g, 4,54 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1,00 g, 1,99 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 150 °C. Sau 4 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclometan 2%) để tạo ra 0,70 g (87%) 1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 7- 2: Điều chế axit 1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylic

Bổ sung dung dịch natri hydroxit 50% (20 ml) vào dung dịch 1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitril (0,70 g, 1,75 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu và khuấy. Sau 48 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và chiết bằng metanol 10% trong diclometan. Rửa chất chiết bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế phần cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,50 g (68%) axit 1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 7- 3: Điều chế tert-butyl 4-(2-(1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonyl)hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 4-(hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat (0,24 g, 0,98 mmol), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (0,34 g, 0,89 mmol), diisopropylamin (0,19 g, 1,47 mmol) vào dung dịch axit 1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylic (0,30 g, 0,72 mmol) trong diclometan. Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, cô hỗn hợp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclometan 2%) để tạo ra 0,30 g (65%) tert-butyl 4-(2-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonyl)hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 7- 4: Điều chế tert-butyl 4-(5-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung trietylamin (0,42 g, 4,20 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của tert-butyl 4-(2-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonyl)hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat (0,18 g, 0,28 mmol) trong 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T₃P) (2,70 g, 8,49 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 120°C và khuấy. Sau 16 giờ, chiết hỗn hợp bằng diclometan. Rửa chất chiết bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclometan 1%) để tạo ra 0,14 g (70%) tert-butyl 4-(5-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 7- 5: Điều chế 2-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol

Bổ sung axit trifloaxetic (1,0 ml) vào dung dịch ở nhiệt độ -20°C của tert-butyl 4-(5-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxylat (0,090 mg, 0,14 mmol) trong diclometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -20 °C. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp này. Tinh chế phân cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,010 g (14%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,76 – 6,72 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,23 – 3,21 (m, 1H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,23 – 2,21 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 2H) ppm; (M+1) = 527.

Ví dụ 3- 8: Tổng hợp 1-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(piperidin-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Ví dụ 3- 8- 1: Điều chế tert-butyl 4-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat

Bổ sung 4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-5, 6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (0,65 mg, 2,10 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,801 g, 1,60 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và dung dịch natri cacbonat 2 M (3,2 ml). Xử lý hỗn hợp bằng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) (0,12 mg, 0,16 mmol) và gia nhiệt lên nhiệt độ 100 °C . Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước (30 ml) và chiết bằng diclometan (3 x 50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30 ml x 2), làm khô trên natri sulfat, và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký trên silicagel

(dịch rửa giải metanol/diclometan 5%) để tạo ra 0,79 mg (89%) tert-butyl 4-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 8- 2: Điều chế tert-butyl 4-(1-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung amoni format (0,63 g, 10 mmol) và paladi trên cacbon (0,30 g) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (0,56 g, 1,00 mmol) trong metanol (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 60 °C dưới H₂. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclometan 5%) để tạo ra 0,42 g (96%) tert-butyl 4-(1-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 8- 3: Điều chế tert-butyl 4-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung kali cacbonat (0,32 g, 2,32 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(1-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (0,51 g, 1,16 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 ml). Xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch 5-(clometyl)-2-metoxypyridin (219 mg, 1,39 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 ml) được bổ sung từng giọt. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (20 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 30 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 0,53 g (82%) tert-butyl 4-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-

yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 8- 4: Điều chế 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(piperidin-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung axit trifloaxetic (1 ml) vào dung dịch có khuấy và đã được làm lạnh (5°C) của tert-butyl 4-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (0,28 g, 0,51 mmol) trong diclometan (1 ml). Để hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy. Sau 2 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch natri hydroxit 1 N để đạt được độ pH ~ 10 và chiết bằng diclometan (3 x 10 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat, cô. Tinh chế phần cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,018 g (8%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,24 - 3,21(m, 2H), 2,86 - 2,81 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 2H) ppm; (M+1) = 459.

Ví dụ 3- 9: Tổng hợp 4-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)morpholin

Bổ sung morpholin (0,067 g, 0,77 mmol), đồng(I) iodia (0,015 g, 0,076 mmol), kali cacbonat (0,22 g, 1,54 mmol), và L-prolin (0,018 g, 0,15 mmol) vào huyền phù 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,32 g, 0,64 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt lên nhiệt độ 120°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni

hydroxit 3 N (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (x 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước (x 2), nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 40 g cột SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,076 g (26%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhò: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,13 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,78 - 6,67 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,18 - 3,12 (m, 4H) ppm; (M+1) = 461.

Ví dụ 3- 10: Tổng hợp 2-(1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin

Ví dụ 3- 10- 1: Điều chế 2-(piperidin-4-yl)propan-2-amin dihydroclorua

Gia nhiệt huyền phù có khuấy của xesi(III) clorua (5,27 g, 21,40 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) lên nhiệt độ 60°C. Sau 2 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng tert-butyl 4-xyanopiperidin-1-carboxylat (2,25 g, 10,70 mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -20°C trong khi bổ sung dung dịch 1,5 M của phức hợp metyllithi·lithi bromua (21,4 ml, 32,10 mmol). Sau 1 giờ ở nhiệt độ -20°C, dập tắt hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và pha loãng etyl axetat. Lọc hỗn hợp hai pha để loại bỏ nguyên liệu rắn không hòa tan, và các lớp của dịch lọc được tách ra. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Xử lý phần cặn bằng nhựa axidic Dowex 50-WX8-200 trong metanol (1,1 đương lượng/ml, 20 ml được bổ sung). Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp. Rửa bánh lọc bằng metanol sau đó là bằng amoni trong metanol (từ 3 M đến 6 M). Cô dịch lọc để tạo ra chất rắn giống sáp (có chứa cả diamin tự do và monoamin được bảo vệ bằng carbamat). Hòa tan hỗn hợp thô này trong metanol và xử lý bằng hydro clorua (2,0 M trong dietyl ete). Để hỗn hợp có khuấy ở nhiệt độ trong phòng.

Sau 20 giờ, cô hỗn hợp này. Tạo huyền phù phần cặn trong toluen và cô lại để tạo ra 0,96 g (42%) trong 2-(piperidin-4-yl)propan-2-amin dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 10- 2: Điều chế 2-(1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin

Bổ sung 2-(piperidin-4-yl)propan-2-amin dihydroclorua (0,19 g, 0,90 mmol), đồng(I) iodua (0,005 g, 0,030 mmol), kali cacbonat (0,25 g, 1,80 mmol), và L-prolin (0,007 g, 0,057 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,15 g, 0,30 mmol) trong dimetyl sulfoxit (5 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt lên nhiệt độ 100°C. Sau 24 giờ, bổ sung phần phụ thêm của L-prolin (0,007 g, 0,057 mmol) và tiếp tục gia nhiệt. Sau 5 giờ nữa, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit và etyl axetat. Tách pha hữu cơ và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (x 2), nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (Biotage, 10 g cột SiO₂, dịch rửa giải etanol/diclometan đến amoni 3 M trong metanol/diclometan 10%) tạo ra dầu. Hòa tan dầu này trong axetonitril trong nước và làm khô lạnh để tạo ra 0,070 g (45%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,72 – 3,68 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,89 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,53 – 1,50 (m, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 1H), 1,15 (s, 6H) ppm; (M+1) = 516.

Ví dụ 3- 11: Tổng hợp 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Ví dụ 3- 11- 1: Điều chế tert-butyl 2-(1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxý)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat (0,30 g, 1,34 mmol), đồng(I) iodua (0,028 g, 0,15 mmol), kali cacbonat (0,41 g, 2,94 mmol), và L-prolin (0,034 g, 0,29 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,61 g, 1,22 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt lên nhiệt độ 120°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 3 N (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan, tạo ra nhũ tương đặc. Lọc nhũ tương này qua Xelit để loại bỏ nguyên liệu không tan bất kỳ. Rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 40 g cột SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,53 g (72%) tert-butyl 2-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat.

Ví dụ 3- 11- 2: Điều chế 1-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxý)benzyl)-5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung axit trifloaxetic (5,0 ml, 64,90 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 2-(1-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat (0,53 g, 0,88 mmol) trong diclometan (10 ml). 64.90 mmol). Để hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp này, và phần cặn phân chia giữa dung dịch amoni hydroxit 3 M và diclometan. Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng diclometan. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 40 g cột

vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-15%) tạo ra 0,28 g (64%) sản phẩm dưới dạng chất rắn: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 6,78 - 6,65 (m, 3H), 6,47 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 2,86 - 2,78 (m, 4H), 2,54 (b, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 4H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 3- 12: Tổng hợp 1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-amin

Ví dụ 3- 12- 1: Điều chế tert-butyl (1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)carbamate

Bổ sung tert-butyl piperidin-4-ylcarbamate (0,22 g, 1,05 mmol), đồng(I) iodua (0,022 g, 0,11 mmol), kali cacbonat (0,32 g, 2,32 mmol), và L-prolin (0,026 g, 0,23 mmol) vào huyền phù 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,48 g, 0,96 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt lên nhiệt độ 120°C. Sau 16 giờ, bổ sung các phần thêm vào của tert-butyl piperidin-4-ylcarbamate (0,048 g, 0,47 mmol), đồng(I) iodua (0,018 g, 0,095 mmol), và L-prolin (0,022 g, 0,19 mmol). Tiếp tục gia nhiệt trong 4 giờ nữa. Sau tổng cộng 20 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 3 N (25 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (x 3). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước (x 2), nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 40 g cột SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-10%) tạo ra 0,33 g (60%) tert-butyl (1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)carbamate dưới dạng chất rắn pha tạp.

Ví dụ 3- 12- 2: Điều chế 1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-amin

Bổ sung axit trifloaxetic (5,0 ml, 64,90 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-4-yl)carbamate (0,33 g, 0,58 mmol) trong diclometan (10 ml) 64.90 mmol). Để hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này, và phần cặn phân chia giữa dung dịch amoni hydroxit 3 M và diclometan. Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng diclometan. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 40 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-15%) tạo ra 0,19 g (62%) sản phẩm dưới dạng chất rắn: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,78 - 6,67 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,80 (b, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H) ppm; (M+1) = 474.

Ví dụ 3- 13: Tổng hợp 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung 1-metylpiperazin (0,28 g, 1,50 mmol), đồng(I) iodua (0,029 g, 0,15 mmol), natri cacbonat (0,32 g, 2,60 mmol), và L-prolin (0,035 g, 0,30 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,25 g, 0,50 mmol) trong dimetyl sulfoxit (5 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 90°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 1 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn qua prep-HPLC để tạo ra 0,045 g (19%)

sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,73-6,72 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,24 – 3,18 (m, 4H), 2,67 – 2,62 (m, 4H), 2,39 (s, 3H) ppm; $(\text{M}+1) = 474$.

Ví dụ 3- 14: Tổng hợp 1-(2-Amino-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-4-metylpiperazin-2-on

Ví dụ 3- 14- 1: Điều chế 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung dung dịch xyanogen bromua (5,0 M trong axetonitril, 7,8 ml, 38,87 mmol) vào huyền phù có khuấy của 4-iodo-*N*¹-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)benzen-1,2-diamin (3,82 g, 7,77 mmol) trong diclometan (40 ml) và metanol (20 ml). Để hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch natri hydroxit 1N (50 ml) và để có khuấy. Sau 30 phút, các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng cloroform. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 5,26 g chất bán rắn màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 80 g cột SiO_2 , dịch rửa giải metanol/diclometan 5-10%) tạo ra 2,78 g (69%) 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 14- 2: Điều chế 1-(2-Amino-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-4-metylpiperazin-2-on

Bổ sung 4-metylpiperazin-2-on (0,11 g, 0,96 mmol), CuI (0,036 mg, 0,19 mmol), trans-*N,N*-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,044 g, 0,38 mmol), và

tribazơ kali phosphat (0,32 g, 1,52 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxi)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin (0,25 g, 0,48 mmol) trong 1,4-dioxan (8 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 145°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 3 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc, và tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclorometan 2-5%) sau đó là bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,030 g (12%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 – 6,74 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,89 (br s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,82 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H) ppm; (M+1) = 503.

Ví dụ 3- 15: Tổng hợp 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyloxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 15- 1: Điều chế 5-bromo-*N*-(3-metoxi-4-(4-metoxibenzyloxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,13 g, 8,71 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-metoxi-4-(4-metoxibenzyloxy)phenyl)metanamin (2,00 g, 7,32 mmol) và 5-bromo-2-clo-3-nitropyridin (1,66 g, 6,97 mmol) trong axetonitril (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu và để có khuấy. Sau 64 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng diclorometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,34 g (> 100%) 5-bromo-*N*-(3-metoxi-4-(4-metoxibenzyloxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng-nâu.

Ví dụ 3- 15- 2: Điều chế 5-bromo-N²-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung natri hydrosulfit (6,09 g, 34,99 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-bromo-N-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin trong tetrahydrofuran (40 ml), etanol (40 ml), và nước (40 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu và để có khuấy. Sau 4 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp màu vàng này ba lần bằng diclometan. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), lọc, và cô để tạo ra 3,10 g chất rắn màu vàng-nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash 40 g cột vàng SiO₂, metanol/diclometan 1-2,5%) tạo ra 1,28 g (51%) 5-bromo-N²-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 15- 3: Điều chế 6-bromo-3-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung xyanogen bromua (5,0 M trong axetonitril, 573 µl, 2,87 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-bromo-N²-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin (0,850 g, 1,91 mmol) trong diclometan (30 ml) và metanol (30 ml). Để dung dịch thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, bổ sung phần phân ước thứ hai của dung dịch xyanogen bromua (600 µl) và tiếp tục khuấy. Sau 48 giờ, bổ sung phần phân ước thứ ba của dung dịch xyanogen bromua (600 µl) và tiếp tục khuấy. Sau tổng cộng 72 giờ, cô hỗn hợp phản ứng, và hòa tan phần cặn trong diclometan. Rửa dung dịch này bằng dung dịch natri hydroxit 1N, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,17 g chất rắn màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 40 g cột vàng SiO₂, amoni 2M trong metanol/diclometan 1-10%) tạo ra 0,28 g

(32%) 6-bromo-3-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 15- 4: Điều chế 3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyloxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,14 g, 0,66 mmol), kali phosphat tribazơ (0,39 g, 1,84 mmol), trixyclohexylphosphin (0,015 g, 0,052 mmol), paladi(II) axetat (0,005 g, 0,026 mmol) vào dung dịch có khuấy của 6-bromo-3-(3-metoxo-4-(4-metoxobenzyloxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (0,25 g, 0,53 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 125 °C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 15 phút, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,36 g chất rắn màu nâu hơi lục. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột vàng SiO₂, amoni 2M trong metanol/diclometan 1-10%) tạo ra 0,10 g (41%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 – 8,08 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 5H), 6,72 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm, (M+1) = 471.

Ví dụ 3- 16: Tổng hợp (5-(2-Amino-3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyloxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)dimetylphosphin oxit

Ví dụ 3- 16- 1: Điều chế 5-iodo-*N*-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyloxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung kali cacbonat (2,29 g, 16,57 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-metoxi-4-(4-metoxibenzyloxy)phenyl)metanamin (3,80 g, 13,92 mmol) và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (3,77 g, 13,25 mmol) trong axetonitril (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp màu vàng tươi thu được đến hồi lưu và để có khuấy. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng màu nâu nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng cloroform (x 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 6,88 g (> 100%) 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng-nâu.

Ví dụ 3- 16- 2: Điều chế 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung amoni clorua (5,68 g, 106,0 mmol) và sắt(II) sulfat heptahydrat (11,05 g, 39,76 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin (6,72 g, 13,25 mmol) trong tetrahydrofuran (75 ml), metanol (25 ml), và nước (25 ml). Xử lý hỗn hợp màu vàng này bằng kẽm (2,60 g, 39,76 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp tới màu thu được đến hồi lưu. Sau 3 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit với sự hỗ trợ của metanol. Cô dịch lọc, và hòa tan phần cặn trong cloroform. Rửa dung dịch này bằng nước, lọc qua Xelit, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 6,67 g (> 100%) 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 16- 3: Điều chế 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung dung dịch xyanogen bromua (5,0M trong axetonitril, 13,3 ml, 66,27 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((4-

metoxybenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin (6,33 g, 13,25 mmol) trong diclometan (100 ml) và metanol (50 ml). Để hỗn hợp phản ứng màu nâu đậm thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 68 giờ, hỗn hợp phản ứng bây giờ có màu đen được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 1N (75 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng nước, và các pha được tách ra. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 6,43 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 120 g cột SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 2,40 g dầu màu đen. Tinh chế bằng sắc ký lần thứ hai (Combi-Flash, 80 g cột SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,98 g (14%) 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu xám.

Ví dụ 3- 16- 4: Điều chế 6-(6-clopyridin-3-yl)-3-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung axit (6-clopyridin-3-yl)boronic (0,12 g, 0,76 mmol), kali phosphat tribazơ (0,49 g, 2,33 mmol), trixyclohexylphosphin (0,037 g, 0,13 mmol), và paladi(II) axetat (0,015 g, 0,066 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (0,34 g, 0,66 mol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 125°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng cloroform (x 3). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,44 g chất rắn màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 24 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 5-10%) tạo ra 0,20 g (60%) 6-(6-clopyridin-3-yl)-3-(3-metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 16- 5: Điều chế (5-(2-Amino-3-(3-metoxymethyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)dimethylphosphin oxit

Bổ sung dimethylphosphin oxit (0,053 g, 0,69 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (0,079 g, 0,14 mmol), paladi(II) axetat (0,015 g, 0,069 mmol), và xesi cacbonat (0,22 g, 0,69 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-(6-clopyridin-3-yl)-3-(3-metoxymethyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (0,17 g, 0,34 mmol) trong 1,4-dioxan (12 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 150°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 1 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng cloroform (x 2). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,27 g chất rắn màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclorometan 5-10%) tạo ra 0,078 g (42%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu vàng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,32 – 8,21 (m, 2H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 6,72 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 13,5 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 544.

Ví dụ 3- 17: Tổng hợp 3-(3-metoxymethyl-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 3- 17- 1: Điều chế 5-iodo-*N*-(3-metoxymethyl-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (9,90 g, 34,81 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (6,44 g, 49,81 mmol) vào dung dịch có khuấy của (3-

metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin (9,11 g, 33,21 mmol) trong axetonitril (150 ml). Gia nhiệt dung dịch màu vàng đến hồi lưu và khuấy. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp màu nâu đỏ xuống nhiệt độ 0°C dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Tách chất kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng axetonitril (50 ml) và nước (200 ml). Hòa tan chất rắn ẩm trong diclometan, và lượng nhỏ của nước được tách ra và được loại bỏ. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 14,67 g (85%) 5-iodo-*N*-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng-nâu.

Ví dụ 3- 17- 2: Điều chế 5-iodo-*N*²-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung bột sắt (10,98 g, 196,6 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin (14,67 g, 28,09 mmol) trong axit axetic (130 ml). Làm ấm hỗn hợp màu vàng tươi lên nhiệt độ ~85°C. Sau 15 phút gia nhiệt, hỗn hợp phản ứng trở thành huyền phù màu nâu xám và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (400 ml), và lọc hỗn hợp đặc qua Xelit với sự hỗ trợ của etyl axetat thêm vào (100 ml). Rửa dịch lọc bằng nước (2 x 150 ml) và dung dịch amoni hydroxit 5N (4 x 125 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 11,67 g (84%) 5-iodo-*N*²-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 17- 3: Điều chế 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung triethyl orthoformat (8,90 g, 60,05 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,23 g, 1,19 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*²-(3-

metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin (11,67 g, 23,70 mmol) trong etanol (175 ml). Khi làm ấm hỗn hợp đến hồi lưu, chất rắn hòa tan tạo ra dung dịch màu nâu. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Tách chất rắn ra bằng cách lọc, rửa bằng lượng nhỏ của etanol lạnh, và làm khô để tạo ra 10,34 g (87%) 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 17- 4: Điều chế 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung 1-metylpiperazin (0,44 g, 4,40 mmol), đồng(I) iodua (0,16 g, 0,84 mmol), L-prolin (0,19 g, 1,67 mmol), và kali cacbonat (0,96 g, 6,97 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (1,40 g, 2,79 mmol) trong dimetylsulfoxit (15 ml). Khử khí hỗn hợp trong chân không/làm đầy trở lại bằng N₂ (x 3), và sau đó nó được gia nhiệt lên nhiệt độ 120°C. Khi hỗn hợp ấm lên, nó trở thành màu xanh nước biển đậm/màu đen. Sau 19 giờ, để hỗn hợp màu nâu này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 5N (100 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,78 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 40 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-10%) tạo ra 0,60 g (45%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 4H), 2,68 – 2,61 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) ppm; (M+1) = 475.

Ví dụ 3- 18: Tổng hợp các hợp chất khác từ 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Các hợp chất 6-iodo-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin sau đây sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3-17- 4 bằng cách dùng đối tác nối amin thích hợp:

Ví dụ 3- 18- 1: 2-(1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-2-amin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 – 7,56 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 2,65 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,83 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,52 – 1,48 (m, 2H), 1,26 – 1,24 (m, 1H), 1,06 (s, 6H) ppm; (M+1) 517.

Ví dụ 3- 18- 2: 4-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)morpholin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 6,92 - 6,71 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,21 - 3,13 (m, 4H) ppm; (M+1) 462.

Ví dụ 3- 18- 3: 6-(4-Xyclopropylpiperazin-1-yl)-3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72

(s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 4H), 2,75 – 2,67 (m, 4H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 0,48 – 0,41 (m, 2H), 0,37 – 0,30 (m, 2H) ppm; (M+1) 501

Ví dụ 3- 18- 4: 4-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,24 – 2,99 (m, 7H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 2H) ppm; (M+1) 501.

Ví dụ 3- 18- 5: 3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Tổng hợp là quy trình hai bước bao gồm bước nối sau đó là khử bảo vệ carbamat như được mô tả đối với Ví dụ 3- 11.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,91 - 6,71 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,67 (m, 4H), 3,10 (b, 1H), 2,90 (s, 4H), 1,90 - 1,84 (m, 4H) ppm; (M+1) 501.

Ví dụ 3- 18- 6: 1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)piperidin-4-amin

Tổng hợp là quy trình hai bước bao gồm bước nối sau đó là khử bảo vệ carbamat như được mô tả đối với Ví dụ 3- 12.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 6,93 - 6,71 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 5,01 (s, 2H),

3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 3H), 2,42 (b, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 2H) ppm; (M+1) 475.

Ví dụ 3- 18- 7: Axit (S)-1-(3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-carboxylic

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,31 – 8,19 (m, 1H), 8,17 – 8,13 (m, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,42 – 3,39 (m, 1H), 2,37-2,08 (m, 4H) ppm; (M+1) 490.

Ví dụ 3- 19: Tổng hợp 3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 3- 19- 1: Điều chế tert-butyl 4-(4-(3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,15 g, 0,40 mmol), kali cacbonat (0,22 g, 1,59 mmol), và tetrakis(triphenylphosphino)paladi(0) (0,021 g, 0,018 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,20 g, 0,40 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (8 ml) và nước (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 100°C. Sau 1 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn thông qua sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclometan 5%) để tạo ra 0,15 g (60%) tert-butyl 4-(4-(3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 19- 2: Điều chế 3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung axit trifloaxetic (0,5 ml) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(4-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,15 g, 0,24 mmol) trong diclometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng, và pha loãng phần cặn bằng dung dịch kali cacbonat 1M (20 ml) và chiết bằng diclometan (3 x 10 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (3 x 20 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,065 g (52%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,31 – 3,28 (m, 2H), 2,84 – 2,80 (m, 2H), 2,24 – 2,22 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H) ppm; (M+1) = 526.

Ví dụ 3- 20: Tổng hợp 3-(3-metoxo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 3- 20- 1: Điều chế tert-butyl 3-metoxo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbammat

Bổ sung kali cacbonat (30,61 g, 221,5 mmol) và 5-(clometyl)-2-metylpyridin hydroclorua (16,25 g, 91,29 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-hydroxy-3-metoxylbenzylcarbammat (21,02 g, 82,99 mmol) trong axetonitril (250 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 63 giờ, để huyền phù màu nâu

nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (1000 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 250 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 31,59 g (>100%) tert-butyl 3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamate dưới dạng dầu màu nâu.

Ví dụ 3- 20- 2: Điều chế (3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin

Bổ sung axit trifloaxetic (50 ml, 649,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzylcarbamate (29,74 g, 82,97 mmol) trong diclometan (100 ml). Để dung dịch màu nâu thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng đến khô, và hòa tan phần cặn trong nước (250 ml). Chiết dung dịch axidic bằng dietyl ete (2 x 125 ml; các pha hữu cơ được loại bỏ). Sau đó pha nước được làm thành bazơ bằng amoni hydroxit đặc. Sau đó chiết pha nước bazơ bằng diclometan (3 x 100 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 19,22 g (90%) (3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 20- 3: Điều chế 5-iodo-N-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (8,44 g, 29,67 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,48 g, 42,39 mmol) vào dung dịch có khuấy của (3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin (7,30 g, 28,26 mmol) trong axetonitril (200 ml). Gia nhiệt hỗn hợp màu nâu đến hồi lưu. Sau 5 giờ, để hỗn hợp màu nâu này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (600 ml). Tách chất kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước (200 ml). Hòa tan chất rắn ẩm trong etyl axetat (300 ml), và rửa dung dịch này

bằng nước (100 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie suflat, lọc, và cô để tạo ra 13,57 g (95%) 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng tươi.

Ví dụ 3- 20- 4: Điều chế 5-iodo-*N*2-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung bột sắt (8,10 g, 145,0 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3-nitropyridin-2-amin (13,57 g, 26,80 mmol) trong axit axetic (100 ml). Làm ấm từ từ huyền phù màu vàng tươi này lên nhiệt độ 90°C. Sau 30 phút gia nhiệt, để hỗn hợp phản ứng màu nâu sẫm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat (400 ml). Lọc hỗn hợp qua Xelit với sự hỗ trợ của etyl axetat thêm vào (100 ml). Sau đó rửa dịch lọc bằng nước (2 x 150 ml) và dung dịch natri hydroxit 1N (2 x 200 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 6,97 g (55%) 5-iodo-*N*2-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 20- 5: Điều chế 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Bổ sung trietyl orthoformat (3,56 g, 24,02 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,050 g, 0,26 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*2-(3-metoxi-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin (6,98 g, 14,65 mmol) trong etanol (100 ml). Khi hỗn hợp thu được được làm ấm đến hồi lưu, chất rắn hòa tan từ từ để tạo ra dung dịch màu nâu. Sau 90 phút, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô hỗn hợp này để tạo ra 7,91 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 220 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 5,22 g (73%) 6-iodo-3-(3-metoxi-4-

((6-methylpyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Một phần của nguyên liệu này được dùng để điều chế Ví dụ 3- 20 bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa để tổng hợp Ví dụ 3- 19: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,86 – 6,83 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29 – 3,26 (m, 2H), 2,82 – 2,77 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 – 2,22 (m, 2H), 2,01 – 1,92 (m, 2H) ppm; (M+1) = 510.

Ví dụ 3- 21: Tổng hợp 3-(3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol

Ví dụ 3- 21- 1: Điều chế 3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carbonitril

Bổ sung đồng(I) xyanua (0,53 g, 6,00 mmol) vào dung dịch có khuấy của 6-iodo-3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (1,00 g, 1,99 mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 150 °C. Sau 5 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclorometan 2%) để tạo ra 0,53 g (66%) 3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 21- 2: Điều chế *N'*-hydroxy-3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carboximidamit

Bổ sung dung dịch hydroxylamin (50% khối lượng trong nước, 0,1 ml) vào dung dịch có khuấy của 3-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carbonitril (0,53 g, 1,32 mmol) trong ethanol. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 100°C. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp này để tạo ra 0,66 g (> 100%) *N*'-hydroxy-3-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carboximidamit dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 21- 3: Điều chế tert-butyl 4-(3-(3-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung axit 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (0,21 g, 0,92 mmol), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (0,35 g, 0,92 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,19 g, 1,50 mmol) vào dung dịch có khuấy của *N*'-hydroxy-3-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-carboximidamit (0,38 g, 0,75 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat và nước muối. Tách pha hữu cơ, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan (20 ml) và gia nhiệt lên nhiệt độ 85°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải metanol/diclometan 2%) để tạo ra 0,14 g (25%) tert-butyl 4-(3-(3-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 21- 4: Điều chế 3-(3-(3-methoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol

Bổ sung axit trifloaxetic (0,20 g, 1,79 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(3-(3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (0,14 g, 0,22 mmol) trong diclometan (20 ml). Để hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa lạnh. Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng diclometan. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phân cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,067 g (57%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,26 – 3,21 (m, 1H), 3,02 – 3,00 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,02 – 2,00 (m, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 2H) ppm; (M+1) = 528.

Ví dụ 3- 22: Tổng hợp 3-(1-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol

3-(1-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol được điều chế từ 5-iodo-1-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa đối với Ví dụ 3- 21: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 – 6,83 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,98 (s, 2H),

3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,02 – 3,00 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,01 – 1,99 (m, 2H), 1,73 – 1,68 (m, 2H) ppm; (M+1) = 527.

Ví dụ 3- 23: Tổng hợp 2-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol

2-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin theo quy trình đã được phác họa để tổng hợp Ví dụ 3- 7: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,67 – 8,62 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,51 – 3,46 (m, 3H), 3,21 – 3,16 (m, 2H), 2,44 – 2,41 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H) ppm; (M+1) = 528.

Ví dụ 3- 24: Tổng hợp 2-(1-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin

2-(1-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 2-metylbut-3-yn-2-amin theo quy trình đã được mô tả để tổng hợp Ví dụ 3- 6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz,

1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,46 (s, 6H) ppm; (M+1) = 501.

Ví dụ 3- 25: Tổng hợp 3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin theo quy trình đã được mô tả để tổng hợp Ví dụ 3- 6: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,98 – 2,79 (m, 2H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,71 – 1,43 (m, 3H) ppm; (M+1) = 527.

Ví dụ 3- 26: Tổng hợp 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin được điều chế từ 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin và 1-metylpiperazin theo quy trình đã được mô tả để tổng hợp Ví dụ 3- 13: ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22 – 3,17 (m, 4H), 2,65 – 2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H) ppm; (M+1) = 489.

Ví dụ 3- 27: Tổng hợp 1-(2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-metylpipezazin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Ví dụ 3- 27- 1: Điều chế 5-((4-bromo-5-flo-2-metoxiphenoxi)metyl)-2-metoxypyridin

Bổ sung 5-(clometyl)-2-metoxypyridin hydroclorua (2,50 g, 12,86 mmol) và kali cacbonat (5,08 g, 36,75 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-bromo-5-flo-2-metoxiphenol (2,82 g, 12,25 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 100°C. Sau 2 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 25 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (dịch rửa giải etyl axetat/hexan 0-33%) tạo ra 2,76 g (66%) 5-((4-bromo-5-flo-2-metoxiphenoxi)metyl)-2-metoxypyridin dưới dạng dầu.

Ví dụ 3- 27- 2: Điều chế 2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzonitril

Bổ sung đồng(I) xyanua (3,59 g, 40,07 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-((4-bromo-5-flo-2-metoxiphenoxi)metyl)-2-metoxypyridin (4,57 g, 13,36 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 150°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng diclometan. Lọc hỗn hợp qua Xelit. Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 80 g cột SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 3,25 g (84%) 2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzonitril dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 27- 3: Điều chế (2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin

Bổ sung (trong ba phần) lithi nhôm hydrua (0,86 g, 22,55 mmol) vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ 0°C của 2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzonitril (3,25 g, 11,27 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml). Thấy thoát khí nhẹ vào mỗi lần bổ sung, và màu của hỗn hợp phản ứng trở thành màu lục vàng. Sau 1,5 giờ, dập tắt hỗn hợp bằng cách bổ sung từ từ nước (1,0 ml), dung dịch natri hydroxit 15% (1,0 ml), và nước (3,0 ml). Để huyền phù màu trắng nhờ thu được có khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau 15 phút, lọc hỗn hợp qua Xelit với sự hỗ trợ của etyl axetat. Cô dịch lọc để tạo ra 1,91 g (58%) (2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin dưới dạng dầu thô.

Ví dụ 3- 27- 4: Điều chế *N*-(2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-4-iodo-2-nitroanilin

Bổ sung 1-flo-4-iodo-2-nitrobenzen (0,89 g, 3,35 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin vào dung dịch có khuấy của (2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin (0,89 g, 3,04 mmol) trong axetonitril (15 ml). Gia nhiệt dung dịch màu vàng thu được đến hồi lưu. Sau 16 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 25 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 40 g cột SiO₂, dịch rửa giải etyl axetat/hexan 0-33%) tạo ra 0,38 g (23%) *N*-(2-flo-5-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-4-iodo-2-nitroanilin dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 3- 27- 5: Điều chế N^1 -(2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxi)benzyl)-4-iodobenzen-1,2-diamin

Bổ sung amoni clorua (0,30 g, 5,64 mmol) và sắt (II) sulfat heptahydrat (0,69 g, 2,47 mmol) vào dung dịch có khuấy của N -(2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxi)benzyl)-4-iodo-2-nitroanilin (0,38 g, 0,70 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml), metanol (5 ml), và nước (1 ml). Xử lý huyền phù màu da cam nhạt bằng kẽm (0,16 g, 2,47 mmol). Làm ấm từ từ hỗn hợp này đến hồi lưu. Sau 3,5 giờ, màu của hỗn hợp phản ứng đổi từ màu da cam sang màu lục vàng. Ở thời điểm này để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua Xelit, và rửa bánh lọc bằng cloroform (250 ml). Rửa dịch lọc bằng dung dịch amoni hydroxit 5N (75 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,36 g (100 %) N^1 -(2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxi)benzyl)-4-iodobenzen-1,2-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 27- 6: Điều chế 1-(2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxi)benzyl)-5-iodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung trietyl orthformat (0,31 g, 2,11 mmol) và axit p-toluensulfonic (0,007 g, 0,035 mmol) vào dung dịch có khuấy của N^1 -(2-flo-5-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxi)benzyl)-4-iodobenzen-1,2-diamin (0,36 g, 0,70 mmol) trong etanol (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu. Sau 30 phút, để dung dịch màu nâu nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Phần cặn được phân chia giữa nước và diclometan. Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng diclometan. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,25 g (68%) 1-(2-flo-5-

metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 27- 7: Điều chế 1-(2-flo-5-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung 1-metylpiperazin (0,039 g, 0,39 mmol), đồng(I) iodia (0,009 g, 0,046 mmol), kali cacbonat (0,19 g, 1,35 mmol), và L-prolin (0,010 g, 0,092 mmol) vào huyền phù có khuấy của 1-(2-flo-5-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,20 g, 0,39 mmol) trong dimetyl sulfoxit (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt lên nhiệt độ 120°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 3 N (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan. Rửa pha hữu cơ bằng nước (2 x 15 ml), nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 40 g cột SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,062 g nguyên liệu pha tạp. Tinh chế lại tiếp theo qua prep-HPLC tạo ra 0,030 g (16%) sản phẩm dưới dạng chất rắn: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H) 7,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 4H), 2,71 - 2,59 (m, 4H), 2,39 (s, 3H) ppm; (M+1) = 492.

Ví dụ 3- 28: Tổng hợp 3-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 3- 28- 1: Điều chế 3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt

Bổ sung 5-(clometyl)-2-metoxypyridin hydroclorua (3,37 g, 17,38 mmol) và kali cacbonat (9,15 g, 66,20 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-etoxy-4-

hydroxybenzaldehyt (2,75 g, 16,55 mmol) trong axetonitril (75 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 3 giờ, để hỗn hợp màu vàng này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (400 ml), dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Tách chất rắn ra bằng cách lọc và rửa bằng nước (50 ml). Chiết dịch lọc bằng cloroform (2 x 100 ml). Kết hợp các pha hữu cơ với chất rắn đã được tách ra từ trước. Làm khô dung dịch thu được trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,40 g (72%) 3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 28- 2: Điều chế 3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt oxime

Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,23 g, 17,75 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt (3,40 g, 11,83 mmol) trong metanol (50 ml), pyridin (1,5 ml), và nước (5 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu. Sau 2 giờ, để dung dịch không màu này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tạo huyền phù phân cặn trong nước (50 ml) và lọc. Rửa chất rắn bằng nước và sau đó hòa tan trong etyl axetat (150 ml). Làm khô dung dịch này trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,05 g (85%) 3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt oxime dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

Ví dụ 3- 28- 3: Điều chế (3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin

Bổ sung kẽm (3,30 g, 50,44 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt oxime (3,05 g, 10,09 mmol) trong axit axetic (25 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 65°C. Sau 2 giờ, để huyền phù màu xám này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng

ethyl axetat (150 ml). Lọc hỗn hợp này qua Xelit với sự hỗ trợ của ethyl axetat thêm vào (50 ml). Pha loãng dịch lọc bằng nước (50 ml) và tạo ra bazơ bằng việc bổ sung dung dịch amoni hydroxit đặc (~ 30 ml). Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng ethyl axetat (50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2,75 g (95%) (3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 28- 4: Điều chế *N*-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodo-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (2,85 g, 10,01 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,85 g, 14,31 mmol) vào dung dịch có khuấy của (3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)metanamin (2,75 g, 9,54 mmol) trong axetonitril (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp màu vàng thu được đến hồi lưu. Sau 3 giờ, để dung dịch màu nâu đỏ này nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Tách chất rắn ra bằng cách lọc và rửa bằng nước (200 ml). Hòa tan chất rắn ẩm trong diclometan (100 ml), và lượng nhỏ của nước được tách ra và được loại bỏ. Làm khô dung dịch trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4,34 g (85%) *N*-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodo-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu da cam.

Ví dụ 3- 28- 5: Điều chế *N*²-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodopyridin-2,3-diamin

Bổ sung bột sắt (2,26 g, 40,46 mmol) vào huyền phù có khuấy của *N*-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodo-3-nitropyridin-2-amin (4,34 g, 8,09 mmol) trong axit axetic (25 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ 90°C. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng trở thành huyền phù màu nâu xám. Để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng ethyl axetat

(200 ml). Lọc hỗn hợp qua Xelit với sự hỗ trợ của etyl axetat thêm vào (50 ml). Rửa dịch lọc bằng nước (2 x 50 ml) và sau đó bằng dung dịch natri hydroxit 1N (3 x 50 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,99 g (97%) *N*²-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodopyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 28- 6: Điều chế 3-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung triethyl orthoformat (2,67 g, 18,02 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,075 g, 0,39 mmol) vào huyền phù có khuấy của *N*²-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-iodopyridin-2,3-diamin (3,99 g, 7,88 mmol) trong etanol (50 ml). Khi gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu, thu được dung dịch màu nâu. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Tách chất rắn ra bằng cách lọc, rửa bằng etanol, và làm khô để tạo ra 2,50 g (61%) 3-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 28- 7: Điều chế 3-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung 1-metylpiperazin (0,086 g, 0,85 mmol), đồng(I) iodua (0,033 g, 0,18 mmol), L-prolin (0,041 g, 0,35 mmol), và kali cacbonat (0,24 g, 1,77 mmol) vào huyền phù có khuấy của 3-(3-etoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,37 g, 0,71 mmol) trong dimetylsulfoxit. Khử khí hỗn hợp trong chân không/làm đầy trở lại bằng N₂ (x 3) và sau đó gia nhiệt lên nhiệt độ 120°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp màu nâu sẫm này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 5N (50 ml).

Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,36 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (Combi-Flash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 5-10%) tạo ra 0,14 g (41%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu da cam: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,22 – 8,19 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,97 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 4H), 2,53 – 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); (M+1) = 489.

Ví dụ 3- 29: Tổng hợp 1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-4-metylpiperazin-2-on

1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-4-metylpiperazin-2-on được điều chế từ 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (Bước 5, Ví dụ 6) và 4-metylpiperazin-2-on bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa đối với Ví dụ 3- 14: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,89 (m, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H) ppm; (M+1) = 488.

Ví dụ 3- 30: Tổng hợp 3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(5-metyl-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 3- 30- 1: Điều chế tert-butyl 3-etylnyl-3-metylpiperidin-1-carboxylat

Bổ sung kali cacbonat (2,76 g, 20,00 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 3-formyl-3-metylpiperidin-1-carboxylat (2,10 g, 9,25 mmol) trong metanol

(40 ml). Xử lý hỗn hợp bằng dimetyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonat (2,11 g, 11,00 mmol), và để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này, pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (dịch rửa giải etyl axetat/ete dầu mỏ 6%) để tạo ra 1,50 g (73%) tert-butyl 3-etylnyl-3-metylpiperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 30- 2: Điều chế 3-etylnyl-3-metylpiperidin hydroclorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua trong 1,4-dioxan (3,0M, 5,0 ml, 15,00 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 3-etylnyl-3-metylpiperidin-1-carboxylat (0,50 g, 2,24 mmol) trong diclometan (10 ml). Để dung dịch thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này để tạo ra 0,34 g (95%) 3-etylnyl-3-metylpiperidin hydroclorua (340 mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 30- 3: Điều chế 3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(5-metyl-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Bổ sung 3-etylnyl-3-metylpiperidin hydroclorua (0,13 g, 1,00 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,055 g, 0,078 mmol), đồng(I) iodua (0,030 g, 0,16 mmol), và piperidin (0,17 g, 2,00 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (Bước 3, Ví dụ 19, 0,20 g, 0,40 mmol) trong tetrahydrofuran (3,0 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 60°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,020 g

(10%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,94 – 6,76 (m, 4H), 6,02 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,94 – 2,86 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,91 – 1,85 (m, 1H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,16 (s, 3H) ppm; (M+1) = 498.

Ví dụ 3- 31: Tổng hợp 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(5-metyl-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-5-(5-metyl-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol được điều chế từ 5-iodo-1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol và 3-etylnyl-3-metylpiperidin hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa để tổng hợp Ví dụ 3- 30: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,22 – 8,21 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 1H, một phần bị làm không rõ ràng bởi CHCl_3), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (dd, $J = 9,5, 1,5$ Hz, 1H), 2,92 – 2,90 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm; (M+1) = 497.

Ví dụ 3- 32: Tổng hợp 7-(3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol

Ví dụ 3- 32- 1: Điều chế 3-etylnylpiperidin-3-ol hydroclorua

3-Etynylpiperidin-3-ol hydroclorua được điều chế từ tert-butyl 3-etylnyl-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat và hydro clorua bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa trong Ví dụ 3- 30.

Ví dụ 3- 32- 2: Điều chế 7-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol

7-(3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin và 3-etylnylpiperidin-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa để tổng hợp Ví dụ 3- 30: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,43 – 3,41 (m, 1H), 2,94 – 2,91 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,74 – 1,71 (m, 2H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 3- 33: Tổng hợp 7-(1-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol

7-(1-(3-Metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-1-azabixyclo[3.2.1]oct-6-en-5-ol được điều chế từ 5-iodo-1-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol và 3-etylnylpiperidin-3-ol hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình đã được phác họa để tổng hợp Ví dụ 3- 30: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H, một phần bị làm không

rõ ràng bởi CHCl_3), 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,41 – 3,39 (m, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 3H), 1,71 – 1,67 (m, 1H) ppm; $(M+1) = 499$.

Ví dụ 3- 34: Tổng hợp 3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 34- 1: Điều chế etyl *N*-({5-iodo-2-[({3-metoxý-4-[(4-metoxýphenyl)metoxý]phenyl}metyl)amino]pyridin-3-yl}carbamoithiyl)carbamát

Bổ sung O-etyl carbonisothioxyanatidat (1,07 g, 8,20 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-*N*²-(3-metoxý-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)benzyl)pyridin-2,3-diamin (Ví dụ 3- 16- 2) (2,00 g, 4,07 mmol) và trietylamin (1,30 g, 1,8 ml, 12,85 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml). Để hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, lọc hỗn hợp, và cô dịch lọc để tạo ra 2,30 g etyl *N*-({5-iodo-2-[({3-metoxý-4-[(4-metoxýphenyl)metoxý]phenyl}metyl)amino]pyridin-3-yl}carbamoithiyl)carbamát dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 34- 2: Điều chế etyl (6-iodo-3-(3-metoxý-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamát

Bổ sung benzensulfonyl clorua (0,93 g, 5,27 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl *N*-({5-iodo-2-[({3-metoxý-4-[(4-metoxýphenyl)metoxý]phenyl}metyl)amino]pyridin-3-yl}carbamoithiyl)carbamát (2,30 g, 3,69 mmol) và trietylamin (1,30 g, 1,8 ml, 12,85 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, chất kết tủa được tạo thành. Lọc hỗn hợp, và

rửa bánh lọc bằng nước (2 x 10 ml) và metanol (10 ml). Làm khô chất rắn để tạo ra 1,50 g (69%) etyl (6-iodo-3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 34- 3: Điều chế etyl (3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua (0,87 g, 1,19 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (6-iodo-3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (11,80 g, 20,05 mmol) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (5,00 g, 24,03 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80 °C dưới khí nitơ. Sau 4 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Pha loãng dịch lọc bằng nước (150 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 200 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước (300 ml) và nước muối (2 x 300 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (silicagel, dịch rửa giải metanol trong diclometan 5%) tạo ra 2,50 g (23%) etyl (3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu xám.

Ví dụ 3- 34- 4: Điều chế etyl (3-(4-hydroxy-3-metoxobenzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung axit trifloaxetic (4,47 g, 3,0 ml, 39,18 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (3-(3-metoxo-4-((4-metoxobenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (2,50 g, 4,61 mmol) trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau 2 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch kali cacbonat 2M để điều

chỉnh độ pH về ~ 9. Chiết hỗn hợp bazơ bằng dung dịch metanol/diclometan 1:1 (2 x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,80 g (93%) etyl (3-(4-hydroxy-3-metoxymethyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 34- 5: Điều chế 5-(1-clopropyl)-2-metoxypyridin

Bổ sung thionyl clorua (2,46 g, 1,5 ml, 20,68 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(6-metoxypyridin-3-yl)propan-1-ol (1,67 g, 9,99 mmol) trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Loại bỏ bể làm lạnh, và để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng việc bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Các pha được tách ra, và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (20 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,50 g (81%) 5-(1-clopropyl)-2-metoxypyridin dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 34- 6: Điều chế 3-(3-metoxy-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)propoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 5M (0,72 ml, 3,60 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (3-(4-hydroxy-3-metoxymethyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (0,300 g, 0,710 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này, và hòa tan phần cặn trong *N,N*-dimetylformamit (10 ml). Xử lý dung dịch này bằng 5-(1-clopropyl)-2-metoxypyridin (0,263 g, 1,42 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 80 °C. Sau 3 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 40 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri

sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,26 g chất rắn màu nâu. Hòa tan chất rắn thô trong etylen glycol (6 ml) và nước (2 ml). Xử lý dung dịch này bằng kali hydroxit (0,13 g, 2,32 mmol) và gia nhiệt lên nhiệt độ 100°C. Sau 12 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc, và tinh chế phân cận bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,070 g (30%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 – 8,07 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,77 – 6,74 (m, 2H), 6,58 – 6,57 (m, 1H), 5,15 – 5,12 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,95 – 1,90 (m, 1H), 1,78 – 1,74 (m, 1H), 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 3- 35: Tổng hợp các hợp chất khác từ etyl (3-(4-hydroxy-3-metoxymethyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbammat

Các hợp chất sau đây được điều chế từ etyl (3-(4-hydroxy-3-metoxymethyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbammat bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3-34-6 bằng cách dùng chất alkyl hóa thích hợp:

Ví dụ 3- 35- 1: 3-(3-Metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,12 – 8,11 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 3- 35- 2: 3-(3-Metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,11- 8,09 (m, 3H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,75 – 6,72 (m, 1H), 5,21 – 5,20 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H) ppm; (M+1) = 510.

Ví dụ 3- 35- 3: 3-(3-metoxo-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (RA09651030)

¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 5H), 7,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 – 6,74 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 509.

Ví dụ 3- 35- 4: 3-(4-((6-xyclopropylpyridin-3-yl)metoxo)-3-metoxo-benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (RA09677155)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,73 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,10 – 2,07 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 4H) ppm; (M+1) = 482.

Ví dụ 3- 35- 5: 3-(3-metoxo-4-((2-metylthiazol-4-yl)metoxo)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11-8,10 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90

(s, 2H), 6,74- 6,72 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) 2,64 (s, 3H) ppm; (M+1) = 462.

Ví dụ 3- 36: Tổng hợp 3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-phenyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 36- 1: Điều chế ethyl (3-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung axit trifloaxetic (4,47 g, 3,0 ml, 39,18 mmol) vào dung dịch có khuấy của ethyl (6-iodo-3-(3-metoxo-4-((4-metoxibenzy)oxy)benzy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (Ví dụ 3- 34- 2) (2,40 g, 4,08 mmol) trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau 2 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch kali cacbonat 2M để điều chỉnh độ pH về ~ 9. Chiết hỗn hợp bazơ bằng dung dịch metanol/diclometan 1:1 (3 x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,30 g (70%) ethyl (3-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 36- 2: Điều chế ethyl (6-iodo-3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzy)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung 5-(clometyl)-2-metoxypyridin (0,567 g, 3,60 mmol) vào dung dịch có khuấy của ethyl (3-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate () (1,30 g, 2,78 mmol) và dung dịch natri hydroxit trong nước 5M (0,8 ml, 4,00 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) và tetrahydrofuran (10 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (40 ml) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 40 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,10 g (71%) ethyl (6-iodo-3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-

yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 36- 3: Điều chế ethyl (3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-phenyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua (0,080 g, 0,11 mmol) vào dung dịch có khuấy của ethyl (6-iodo-3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (0,300 g, 0,51 mmol), axit phenylboronic (0,093 g, 0,76 mmol), và natri cacbonat (0,108 g, 1,20 mmol) trong 1,4-dioxan (8 ml) và nước (3 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 60 °C dưới khí nitơ. Sau 4 giờ, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Pha loãng dịch lọc bằng nước (40 ml) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 20 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 20 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký phân cận (silicagel, dịch rửa giải metanol trong diclometan 2%) tạo ra 0,100 g (40%) ethyl (3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-phenyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 36- 4: Điều chế 3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-phenyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung kali hydroxit (1,00 g, 17,82 mmol) vào dung dịch có khuấy của ethyl (3-(3-methoxy-4-((6-methoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-phenyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (0,090 g, 0,17 mmol) trong etylen glycol (10 ml) và nước (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 100°C. Sau 48 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (30 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 10 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,027 g (34%)

sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,90 – 6,77 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; $(\text{M}+1) = 468$.

Ví dụ 3- 37: Tổng hợp các hợp chất khác từ etyl (6-iodo-3-(3-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Các hợp chất sau đây được điều chế từ etyl (6-iodo-3-(3-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate bằng cách sử dụng dạng cải biến của quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 36- 3 bằng cách dùng đối tác nối axit boronic/este của boronate thích hợp. Đối với các hợp chất này, các phản ứng được tiến hành dưới tia vi sóng (140°C trong 1,5 giờ). Trong các điều kiện này, cả việc nối Suzuki và việc thủy phân carbamate được thực hiện trong một bước:

Ví dụ 3- 37- 1: 6-(4-flophenyl)-3-(3-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,0$ Hz & 1,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; $(\text{M}+1) = 486$.

Ví dụ 3- 37- 2: 3-(3-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (RA09936946)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H),

6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 – 6,81 (m, 1H), 6,77 (dd, $J = 6,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,74 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472.

Ví dụ 3- 37- 3: 3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (RA09943893)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 – 9,15 (m, 3H), 8,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,74 – 6,72 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; (M+1) = 470.

Ví dụ 3- 37- 4: 3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 6,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,81 (dd, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,77 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) ppm; (M+1) = 500.

Ví dụ 3- 37- 5: 3-(3-metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyridin-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 – 8,59 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469.

Ví dụ 3- 37- 6: 3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyridin-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 – 8,54 (m, 1H), 8,21 – 8,20 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 – 6,72 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); (M+1) = 469.

Ví dụ 3- 38: Tổng hợp 3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(pyridin-2-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung vào dung dịch có khuấy của etyl (6-iodo-3-(3-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (0,250 g, 0,42 mmol), 2-(tributylstannyl)pyridin (0,235 g, 0,63 mmol), đồng(I) iodia (0,040 g, 0,21 mmol) và trietylamin (0,130 g, 1,26 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml). Chiếu xạ hỗn hợp này trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C. Sau 1,5 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc. Tinh chế phân cận bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,025 g (13%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469.

Ví dụ 3- 39: Tổng hợp 3-(3-metoxo-4-((4-(perfloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 39- 1: Điều chế 4-(perfloetyl)benzyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung p-toluensulfonyl clorua (1,00 g, 5,30 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-(perfloetyl)phenyl)metanol (0,60 g, 2,65 mmol) và trietylamin (0,53 g, 5,30 mmol) trong diclometan (30 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (silicagel, dịch rửa giải etyl axetat trong ete dầu mỏ 10%) tạo ra 0,400 g (40%) 4-(perfloetyl)benzyl 4-metylbenzensulfonat dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 39- 2: Điều chế etyl (6-iodo-3-(3-metoxi-4-((4-(perfloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 5M (0,2 ml, 1,00 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (3-(4-hydroxy-3-metoxibenzy)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (Ví dụ 3-36-1) (0,24 g, 0,52 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này, và hòa tan phần cận trong N,N-dimetylformamit (10 ml). Xử lý hỗn hợp bằng 4-(perfloetyl)benzyl 4-metylbenzensulfonat (0,40 g, 1,04 mmol), và làm ấm hỗn hợp lên nhiệt độ 80°C. Sau 3 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3x 40 ml), và làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,090 g etyl (6-iodo-3-(3-metoxi-4-((4-(perfloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 39- 3: Điều chế 3-(3-metoxi-4-((4-(perfloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua (0,050 g, 0,06 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (6-iodo-3-(3-metoxi-4-((4-

(perfloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (0,090 g, 0,13 mmol) và 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,054 g, 0,26 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 ml) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (150 μ l). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80 °C dưới khí nitơ. Sau 4 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Pha loãng dịch lọc bằng nước (10 ml) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 20 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfate, lọc, và cô. Tinh chế phân cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,010 g (14%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 2H), 7,66 – 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 3H), 6,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 559.

Ví dụ 3- 40: Tổng hợp các hợp chất khác từ ethyl (3-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Các hợp chất sau đây được điều chế từ ethyl (3-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 39- 2 và Ví dụ 3- 39- 3 bằng cách dùng chất alkyl hóa thích hợp:

Ví dụ 3- 40- 1: 3-(3-methoxy-4-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine (RA10502607)

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,89 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 525.

Ví dụ 3- 40- 2: 3-(3-metoxo-4-((4-((triflometyl)thio)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm (lưu ý: không quan sát thấy các proton NH₂); (M+1) = 541.

Ví dụ 3- 40- 3: 3-(4-((6-isopropylpyridin-3-yl)metoxo)-3-metoxibenzy)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,09 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 484.

Ví dụ 3- 40- 4: 3-(3-metoxo-4-((4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,83 - 6,81 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H) ppm; (M+1) = 523.

Ví dụ 3- 40- 5: 3-(3-metoxo-4-((2-(triflometyl)thiazol-4-yl)metoxo)benzy)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,20 – 5,18 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; (M+1) = 516.

Ví dụ 3- 41: Tổng hợp 6-(xyclohexyletynyl)-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 41- 1: Điều chế 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung kali hydroxit (0,197 g, 3,51 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (Ví dụ 3- 36- 2) (0,42 g, 0,71 mmol) trong etylen glycol (6 ml) và nước (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 100°C. Sau 12 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước muối (40 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 40 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký phân cận (silicagel, dịch rửa giải metanol trong diclometan 3%) tạo ra 0,206 g (56%) 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 41- 2: Điều chế 6-(xyclohexyletynyl)-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,038 g, 0,054 mmol) và đồng(I) iodua (0,021 g, 0,11 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-iodo-3-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (0,14 g, 0,27 mmol), etylhexylxyclohexan (0,044 g, 0,41 mmol) trong piperidin (3 ml). Chiếu xạ hỗn hợp này trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C. Sau 30 phút, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và

lọc qua Xelit. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng Prep-HPLC để tạo ra 0,032 g (23%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,50 – 1,46 (m, 3H), 1,35 – 1,32 (m, 3H) ppm; $(M+1) = 498$.

Ví dụ 3- 42: Tổng hợp 4-(2-amino-3-(3-metoxyl-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol

Điều chế hợp chất này từ 6-iodo-3-(3-metoxyl-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin và but-3-yn-1-ol bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 41- 2: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,61 – 3,57 (m, 2H), 2,56 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) ppm; $(M+1) = 460$.

Ví dụ 3- 43: Tổng hợp 3-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxylbenzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 43- 1: Điều chế xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metanol

Bổ sung dung dịch n-butyllithi 2,6 M trong hexan (8,4 ml, 21,84 mmol) vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ -78 °C của 5-bromo-2-metoxypyridin (3,70 g, 19,79 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml). Để hỗn hợp có khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 30 phút, và sau đó bổ sung xyclopropan-carboxaldehyt (1,70 g, 23,74 mmol) trong một phần. Loại bỏ bể làm lạnh, và để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt

độ trong phòng. Sau 2 giờ, dập tắt hỗn hợp bằng việc bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (100 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 x 100 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (silicagel, dịch rửa giải etyl axetat trong ete dầu mỏ 20%) tạo ra 2,90 g (80%) xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metanol dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 43- 2: Điều chế 4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzonitril

Bổ sung từng giọt diethyl azodicarboxylat (3,70 g, 21,25 mmol) vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ 0°C của xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metanol (3,80 g, 21,20 mmol), 4-hydroxy-3-metoxybenzonitril (1,60 g, 10,73 mmol), và triphenylphosphin (5,60 g, 21,35 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml). Để hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, cô hỗn hợp này. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (silicagel, dịch rửa giải etyl axetat trong ete dầu mỏ 10%) tạo ra 2,70 g (80%) 4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 43- 3: Điều chế (4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxyphenyl)metanamin

Bổ sung coban(II) clorua hexahydrat (2,20 g, 9,25 mmol) trong các phần nhỏ vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ 0 °C của 4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzonitril (2,50 g, 8,06 mmol) trong etanol (20 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, xử lý hỗn hợp này bằng natri borohyđrua (1,80 g, 47,58 mmol) được bổ sung trong các phần nhỏ. Để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, lọc hỗn hợp qua Xelit, và rửa bánh lọc bằng etanol (20 ml). Cô dịch lọc để tạo ra 2,50 g (99%) (4-

(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxyphenyl)metanamin dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ 3- 43- 4: Điều chế *N*-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-iodo-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (2,90 g, 10,20 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxyphenyl)metanamin (2,50 g, 7.95 mmol) và kali cacbonat (1,41 g, 10,20 mmol) trong axetonitril (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 80°C. Sau 2 giờ, lọc hỗn hợp, và cô dịch lọc. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (silicagel, dịch rửa giải etyl axetat trong ete dầu mỏ 20%) tạo ra 2,60 g (58%) *N*-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-iodo-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 43- 5: Điều chế *N*-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua (0,143 g, 0,20 mmol) vào dung dịch có khuấy của *N*-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-iodo-3-nitropyridin-2-amin (2,20 g, 3,91 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,896 g, 4,30 mmol), và kali cacbonat (1,10 g, 7.95 mmol) trong toluen (10 ml) và nước (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 100°C và khuấy dưới khí nito. Sau 16 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (15 ml). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (2 x 60 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (silicagel, dịch rửa giải etyl axetat trong ete dầu mỏ 33%) tạo ra 1,10 g (55%) *N*-

(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu sáng.

Ví dụ 3- 43- 6: Điều chế *N*²-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung bột sắt (0,596 g, 10,67 mmol) vào dung dịch có khuấy của *N*-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-nitropyridin-2-amin (1,10 g, 2,13 mmol) và amoni clorua (0,564 g, 10,54 mmol) trong etanol (8 ml) và nước (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 80°C. Sau 2 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Cô dịch lọc. Tinh chế bằng sắc ký phân cận (alumin trung tính, dịch rửa giải metanol trong diclometan 2%) tạo ra 0,984 g (95%) *N*²-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 43- 7: Điều chế etyl (3-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung trietylamin (0,799 g, 7,90 mmol) vào dung dịch có khuấy của *N*²-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2,3-diamin (0,55 g, 1,13 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, xử lý hỗn hợp này bằng etyl carbonisothioxyanatidat (0,444 g, 3,39 mmol), và để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, lọc hỗn hợp, và cô dịch lọc. Hòa tan phần cận trong tetrahydrofuran (5 ml) và xử lý bằng trietylamin (0,799 g, 7,90 mmol) và benzensulfonyl clorua (0,259 g, 1,43 mmol). Để hỗn hợp thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, cô

hỗn hợp này. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (alumin trung tính, dịch rửa giải ethyl axetat trong ete dầu mỏ 50%) tạo ra 0,45 g (68%) ethyl 3-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng dầu màu nâu.

Ví dụ 3- 43- 8: Điều chế 3-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung kali hydroxit (0,42 g, 7,49 mmol) vào dung dịch có khuấy của ethyl 3-(4-(xyclopropyl(6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)-3-metoxybenzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (0,44 g, 0,75 mmol) trong *n*-butanol (4 ml) và nước (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 130°C. Sau 16 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (15 ml). Chiết hỗn hợp bằng ethyl axetat (2 x 60 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phần cận qua prep-HPLC để tạo ra 0,058 g (15%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,78 – 6,23 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 0,75 – 0,70 (m, 1H), 0,61 – 0,50 (m, 2H), 0,38 – 0,34 (m, 1H) ppm; (M+1) = 512.

Ví dụ 3- 44: Tổng hợp 3-(3-metoxy-4-((3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 44- 1: Điều chế 3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol

Bổ sung natri borohyđrua (1,10 g, 29,08 mmol) trong các phần nhỏ vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ 0°C của 3-metoxy-6,7-dihydroisoquinolin-8(5*H*)-on

(1,90 g, 10,72 mmol) trong metanol (30 ml). Để hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, dập tắt hỗn hợp bằng nước (20 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký phân cực (silicagel, dịch rửa giải etyl axetat trong ete dầu mỏ 50%) tạo ra 1,60 g (85%) 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 3- 44- 2: Điều chế 3-(3-metoxi-4-((3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Điều chế hợp chất này từ 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol bằng cách sử dụng các quy trình đã được phác họa trong Ví dụ 3- 43- 2 đến Ví dụ 3- 43- 8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,27 – 5,24 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,19 – 1,73 (m, 4H) ppm; (M+1) = 512

Ví dụ 3- 45: Tổng hợp 1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Ví dụ 3- 45- 1: Điều chế 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on

Bổ sung 5-(clometyl)-2-metoxypyridin hydroclorua (4,85 g, 25,01 mmol) vào huyền phù có khuấy của 1-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)etan-1-on (3,96 g, 23,82 mmol) và kali cacbonat (13,17 g, 95,29 mmol) trong axetonitril (75 ml). Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (150 ml) và chiết bằng diclometan (3 x

100 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu màu vàng. Tán nhỏ nguyên liệu thô với hexan tạo ra 5,48 g (85%) 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 45- 2: Điều chế 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on oxime

Bổ sung hydroxylamin sulfat (4,70 g, 28,61 mmol) vào huyền phù có khuấy của 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on (5,48 g, 19,07 mmol) và kali cacbonat (10,54 g, 76,29 mmol) trong metanol (100 ml) và nước (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 64 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (250 ml). Lọc huyền phù thu được, và rửa bánh lọc bằng nước (50 ml) và làm khô để tạo ra 5,55 g (96%) 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on oxime dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 45- 3: Điều chế 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-amin

Bổ sung vào dung dịch có khuấy của 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on oxime (5,55 g, 18,36 mmol) trong axit axetic (40 ml) được bổ sung bụi kẽm (6,00 g, 91,79 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 65°C. Sau 1 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Rửa bánh lọc bằng metanol (100 ml). Cô dịch lọc, và hòa tan phần cặn trong dung dịch amoni hydroxit 5N (75 ml). Chiết hỗn hợp bằng cloroform (2 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4,56 g (86%) 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-amin dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 3- 45- 4: Điều chế 4-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-2-nitroanilin

Bổ sung 1-flu-4-iodo-2-nitrobenzen (2,14 g, 8,02 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etan-1-amin (1,93 g, 6,68 mmol) và kali cacbonat (3,70 g, 26,75 mmol) trong axetonitril (75 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 16 giờ, để hỗn hợp màu da cam nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (150 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 75 ml), và làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,82 g chất rắn màu da cam. Tán nhỏ nguyên liệu thô với hexan tạo ra 3,17 g (89%) 4-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-2-nitroanilin dưới dạng chất rắn màu da cam sáng.

Ví dụ 3- 45- 5: Điều chế 4-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)benzen-1,2-diamin

Bổ sung sắt(II) sulfat heptahydrat (5,76 g, 20,73 mmol) và bụi kẽm (1,35 g, 20,73 mmol) vào huyền phù có khuấy của 4-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-2-nitroanilin (3,17 g, 5,92 mmol) và amoni clorua (2,53 g, 47,37 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml)/metanol (20 ml)/nước (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu. Sau 1 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Rửa bánh lọc bằng metanol (50 ml). Cô dịch lọc, và phân căn pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 3N (100 ml). Chiết hỗn hợp bazơ bằng cloroform (3 x 50 ml), và làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2,02 g (68%) 4-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)benzen-1,2-diamin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 45- 6: Điều chế 5-iodo-1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung dung dịch xyanogen bromua (5,0M trong axetonitril, 4,0 ml, 20,00 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-iodo-*N*¹-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)benzen-1,2-diamin (2,02 g, 4,00 mmol) trong diclometan (20 ml)/metanol (10 ml). Để dung dịch màu nâu đậm thu được có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 17 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch natri hydroxit 1N (20 ml), và để hỗn hợp bazơ này có khuấy. Sau 30 phút, các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng cloroform (30 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,36 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký phần cận (CombiFlash, 120 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol trong diclometan 1-5%) tạo ra chất bán rắn màu nâu. Tán nhỏ nguyên liệu này với 1:1 dietyl ete/diclometan tạo ra 0,801 g (38 %) 5-iodo-1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 45- 7: Điều chế 1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung paladi(II) axetat (0,005 g, 0,025 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 5-iodo-1-(1-(3-metoxi-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin (0,267 g, 0,50 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,138 g, 0,63 mmol), trixyclohexylphosphin (0,014 g, 0,050 mmol), kali phosphat tribazơ (0,381 g, 1,76 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) và nước (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 125°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, bổ sung các phần thêm vào của chất xúc tác (0,005 g) và phối tử (0,014 g), và gia nhiệt lại hỗn hợp trong lò

phản ứng vi sóng đến nhiệt độ 150°C. Sau thời gian phản ứng 60 phút, chuyển hỗn hợp thô sang lọ phản ứng vi sóng có dung tích 20 ml và xử lý bằng các phần thêm vào của este của boronat (0,050 g), chất xúc tác (0,005 g), và phối tử (0,014 g). Pha loãng hỗn hợp bằng 1,4-dioxan (8 ml) và nước (4 ml) thêm vào. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 150°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau tổng cộng 105 phút, phản ứng hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (30 ml) và chiết bằng diclometan (3 x 25 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 419 mg dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 109 mg chất rắn pha tạp màu nâu vàng. Tinh chế bằng sắc ký lần thứ hai (CombiFlash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,063 g (26%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,80 – 6,73 (m, 2H), 5,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 485.

Ví dụ 3- 46: Tổng hợp 5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin

Bổ sung tiền chất xúc tác XPhos thế hệ thứ 2 (0,015 g, 0,018 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-1-(1-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amin (Ví dụ 3-45-6) (0,195 g, 0,37 mmol), axit 4-flophenylboronic (0,064 g, 0,46 mmol), và kali phosphat tribazơ (0,413 g, 1,91 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml)/nước (4 ml). Khử khí dung dịch màu vàng này trong chân không/làm đầy trở lại bằng nitơ (x 3). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 60°C. Sau 90 phút, xử lý hỗn hợp này bằng phần

thêm vào của axit boronic (0,030 g) và tiền chất xúc tác (0,014 g), và tăng nhiệt độ lên 75°C. Sau tổng thời gian phản ứng là 150 phút, để hỗn hợp màu nâu này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (30 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 25 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,282 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,142 g (78%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 5,58 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 499.

Ví dụ 3- 47: Tổng hợp 5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxi)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Ví dụ 3- 47- 1: Điều chế 5-iodo-1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxi)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Bổ sung trietyl orthoformat (1,0 ml, 5,89 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,025 g, 0,13 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-iodo-*N*1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxi)phenyl)etyl)benzen-1,2-diamin [được điều chế từ 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3-45-1 đến Ví dụ 3-45-5] (1,04 g, 1,91 mmol) trong etanol (30 ml). Gia nhiệt dung dịch màu vàng đến hồi lưu. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô để tạo ra dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 24 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,803 g (76%) 5-iodo-1-(1-(3-metoxi-4-((6-

(triflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 47- 2 Điều chế 5-(4-flophenyl)-1-(1-(3-methoxy-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol

Bổ sung tiền chất xúc tác XPhos thế hệ thứ 2 (0,024 g, 0,031 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-1-(1-(3-methoxy-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol (0,248 g, 0,45 mmol), axit (4-flophenyl)boronic (0,088 g, 0,63 mmol), và kali phosphat tribazơ (0,485 g, 2,24 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/nước (5 ml). Khử khí dung dịch màu vàng này trong chân không/làm đầy trở lại bằng nitơ (x 3). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 75°C. Sau 45 phút, để hỗn hợp phản ứng màu nâu nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (30 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (2 x 25 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,271 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,200 g (86 %) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhò: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,80 – 6,76 (m, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 1H), 5,60 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 522.

Ví dụ 3- 48: Tổng hợp các hợp chất khác từ 5-iodo-1-(1-(3-methoxy-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol

Hợp chất sau đây được điều chế từ 5-iodo-1-(1-(3-methoxy-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol bằng cách

sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 47- 2 bằng cách dùng đôi tác nổi este của boronat thích hợp.

Ví dụ 3- 48- 1: 1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 – 8,75 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 2H), 5,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 508.

Ví dụ 3- 48- 2: 4-(1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)but-3-yn-1-ol

Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,037 g, 0,053 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 5-iodo-1-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,210 g, 0,38 mmol), 3-butyn-1-ol (0,041 g, 0,57 mmol), đồng(I) iodua (0,019 g, 0,10 mmol) trong piperidin (4 ml). Gia nhiệt hỗn hợp lên nhiệt độ 100°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 30 phút, để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch amoni hydroxit 5N (30 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 25 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,386 g chất rắn màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải metanol/diclometan 1-5%) tạo ra 0,157 g (84%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 1H), 6,76 –

6,64 (m, 2H), 5,55 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,83 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,71 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 4H) ppm; (M+1) = 496.

Ví dụ 3- 49: Tổng hợp 3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 49- 1: Điều chế 5-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3-nitropyridin-2-amin

Bổ sung 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (2,39 g, 8,13 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)ethanamin [được điều chế từ 1-(clometyl)-4-(triflometyl)benzen bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3-45-1 đến Ví dụ 3-45-3] (2,52 g, 7,75 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,7 ml, 15,18 mmol) trong axetonitril (30 ml). Gia nhiệt dung dịch màu da cam đến hồi lưu. Sau 15 giờ, để hỗn hợp phản ứng màu nâu ngույն xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (60 ml). Khi khuấy hỗn hợp này, chất kết tủa màu vàng được tạo thành. Tách chất rắn ra bằng cách lọc và rửa bằng nước (50 ml), và làm khô để tạo ra 4,19 g (94%) 5-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3-nitropyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 49- 2: Điều chế 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung sắt(II) sulfat heptahydrat (7,18 g, 25,58 mmol) và bụi kẽm (1,69 g, 25,58 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 5-iodo-*N*-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3-nitropyridin-2-amin (4,19 g, 7,31 mmol), và amoni clorua (3,14 g, 58,47 mmol) trong tetrahydrofuran (40 ml)/metanol (40 ml)/nước (20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp màu vàng đến nhiệt độ 60°C. Khi hỗn hợp

âm lên, chuyển dần thành màu xanh lục. Sau 5 phút, lọc hỗn hợp phản ứng âm qua Xelit với sự hỗ trợ của etyl axetat (100 ml). Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch amoni hydroxit 5N (30 ml), và các pha được tách ra. Chiết pha nước bằng etyl axetat (2 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,72 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 120 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải etyl axetat/heptan 30-60%) tạo ra 2,39 g (60%) 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 49- 3: Điều chế etyl (6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamát

Bổ sung etoxycarbonyl isothioxyanat (0,64 ml, 5,28 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)pyridin-2,3-diamin (2,39 g, 4,40 mmol) và trietylamin (0,92 ml, 6,60 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml). Sau 3 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (100 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,16 g chất rắn có bột màu nâu. Hòa tan chất rắn thô trong tetrahydrofuran (30 ml) và xử lý bằng trietylamin (1,53 ml, 11,01 mmol) và benzensulfonyl clorua (1,42 ml, 11,01 mmol). Để hỗn hợp màu vàng này có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 63 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (100 ml) và để có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (3 x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng dung dịch kali cacbonat bão hòa (50 ml), làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,62 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 80 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải etyl axetat/heptan 10-30%) tạo ra chất rắn màu nâu vàng. Tán nhỏ nguyên liệu này với dietyl ete (50 ml) tạo ra 1,30 g (46%) etyl (6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((4-

(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 49- 4: Điều chế 6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung kali phosphat tribazơ (1,76 g, 8,12 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl (6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (1,30 g, 2,03 mmol) trong etanol (8 ml)/nước (6 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 160°C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (100 ml), tạo ra chất kết tủa. Tách chất rắn ra bằng cách lọc, rửa bằng nước (25 ml), và làm khô để tạo ra 1,02 g (88%) 6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3- 49- 5: Điều chế 3-(1-(3-methoxy-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

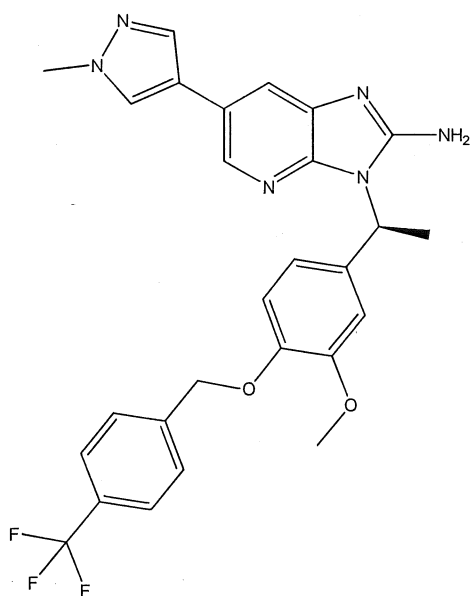
Bổ sung tiền chất xúc tác XPhos thế hệ thứ 2 (0,032 g, 0,041 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (0,253 g, 0,45 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,158 g, 0,76 mmol), kali phosphat tribazơ (0,495 g, 2,29 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml)/nước (4 ml). Khử khí dung dịch màu vàng này trong chân không/làm đầy trở lại bằng nitơ (x 3). Gia nhiệt hỗn hợp lên nhiệt độ 75 °C. Sau 4 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (40 ml). Chiết hỗn hợp bằng ethyl acetate (3 x 25 ml). Làm khô các pha hữu

cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,320 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 12 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải amoni 2M trong metanol/diclorometan 1-5%) tạo ra 0,178 g (77%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu vàng: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 3H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 6,96 – 6,92 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 523.

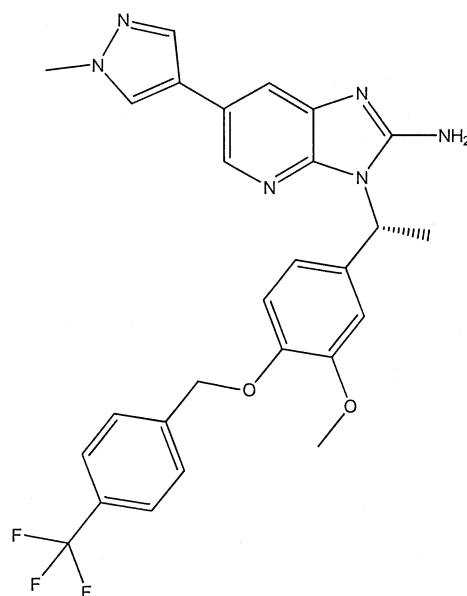
Ví dụ 3- 49- 6 a và Ví dụ 3- 49- 6 b: Tách không đối xứng 3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin triệt quang được đưa đi tách không đối xứng bằng cách sử dụng SFC (cột AS 21 x 250 mm, metanol 25%/dietylamin 0,5%, tốc độ dòng chảy 50 g/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Cấu hình tuyệt đối không được chỉ định.

Hình 2: Ví dụ 3- 49- 6a



Hình 3: Ví dụ 3- 49- 6b



Ví dụ 3- 50: Tổng hợp các hợp chất khác từ 6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Các hợp chất sau đây được điều chế từ 6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 49- 5 bằng cách dùng đổi tác nối este của boronat thích hợp.

Ví dụ 3- 50- 1: 2-(4-(2-Amino-3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-ol (RA10074277)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 3H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,96 – 6,92 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (br s,

2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,68 (s, 1H) ppm; (M+1) = 553.

Ví dụ 3- 50- 2: 3-(1-(3-metoxi-4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)phenyl)etyl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (RA10161874)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,67 – 7,59 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,07 – 6,92 (m, 4H), 5,66 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 509.

Ví dụ 3- 51: Tổng hợp 3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 51- 1: Điều chế 3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)benzonitril

Bổ sung dịch phân tán natri hydrua 60% (0,639 g, 15,98 mmol; chú ý giải phóng khí và tỏa nhiệt nhẹ khi bổ sung) vào dung dịch có khuấy của (6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol (2,70 g, 15,25 mmol) trong dimetylsulfoxit (25 ml). Sau 30 phút, xử lý hỗn hợp phản ứng màu nâu sẫm bằng 4-flo-3-metoxibenzonitril (2,24 g, 14,52 mmol) và để có khuấy. 45 phút sau khi bổ sung, pha loãng hỗn hợp màu da cam-nâu bằng nước (150 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4,50 g chất rắn màu da cam. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 120 g cột vàng SiO_2 , dịch rửa giải etyl axetat/heptan 10-25%) tạo ra 1,93 g (43%) 3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)benzonitril dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 51- 2: Điều chế 1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propan-1-on

Bổ sung dung dịch etylmagie bromua (1,0 M trong tetrahydrofuran, 7,0 ml, 7,00 mmol) sau đó là đồng(I) iodua (0,010 g, 0,055 mmol) vào dung dịch có khuấy ở nhiệt độ 0 °C của 3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)benzonitril (1,69 g, 5,48 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml). Để hỗn hợp màu nâu đỏ thu được này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy. Sau 16 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch axit hydrocloric 1N (25 ml) và để có khuấy. Sau 30 phút, điều chỉnh hỗn hợp về độ pH ~ 7 bằng dung dịch kali cacbonat bão hòa (20 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 30 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,86 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 40 g cột SiO₂, dịch rửa giải etyl axetat/heptan 25-50%) tạo ra 1,44 g (77%) 1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propan-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3- 51- 3: Điều chế 5-iodo-*N*-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)-3-nitropyridin-2-amin

Điều chế hợp chất này từ 1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propan-1-on bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 45- 2 đến Ví dụ 3- 45- 4.

Ví dụ 3- 51- 4: Điều chế 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)pyridin-2,3-diamin

Bổ sung sắt (0,714 g, 12,77 mmol) vào huyền phù có khuấy của 5-iodo-*N*-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)-3-nitropyridin-2-amin (1,25 g, 2,12 mmol) trong axit axetic (20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp màu vàng đến nhiệt độ 125 °C. Khi gia nhiệt hỗn hợp, màu vàng nhạt đi và huyền phù màu

xám được tạo thành. Sau 10 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng ethyl axetat (75 ml). Lọc huyền phù qua Xelit với sự hỗ trợ của ethyl axetat (50 ml). Rửa dịch lọc bằng nước (2 x 30 ml) và sau đó bằng amoni hydroxit đặc (2 x 30 ml). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,20 g (>100%) 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng dầu màu nâu.

Ví dụ 3- 51- 5: Điều chế 3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Điều chế hợp chất này từ 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)propyl)pyridin-2,3-diamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 49- 3 đến Ví dụ 3- 49- 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,59 (m, 4H), 7,01 – 6,84 (m, 3H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,58 – 2,35 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 3H) ppm; (M+1) = 538.

Ví dụ 3- 52: Tổng hợp 3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Ví dụ 3- 52- 1: Điều chế 6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung trietyl orthoformat (1,0 ml, 5,89 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)pyridin-2,3-diamin [được điều chế từ 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 45-1 đến Ví dụ 3-45-5] (0,710 g, 1,30 mmol) trong etanol (30 ml). Xử lý dung

dịch màu vàng bằng axit p-toluensulfonic monohydrat (0,025 g, 0,13 mmol) và gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Phần cặn được phân chia giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch kali cacbonat bão hòa (50 ml). Các pha được tách ra, và làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 0,739 g (>100%) 6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin dưới dạng chất rắn màu da cam.

Ví dụ 3- 52- 2: Điều chế 3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Điều chế hợp chất này từ 6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 49- 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,15 – 7,93 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 6,97 – 6,83 (m, 3H), 5,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 509.

Ví dụ 3- 53: Tổng hợp 3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Ví dụ 3- 53- 1: Điều chế etyl (6-iodo-3-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate

Bổ sung etoxycarbonyl isothioxyanat (0,44 ml, 3,66 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-iodo-*N*²-(1-(3-metoxi-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)phenyl)etyl)pyridin-2,3-diamin [được điều chế từ 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyridin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 45-1 đến Ví dụ 3-45-5] (1,66 g, 3,05 mmol) và trietylamin (0,64 ml, 4,57 mmol)

trong tetrahydrofuran (30 ml). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (100 ml) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2,18 g dưới dạng chất rắn có bột màu nâu. Hòa tan nguyên liệu thô trong tetrahydrofuran (30 ml) và triethylamin (1,05 ml, 7,53 mmol). Xử lý dung dịch màu vàng nhạt này bằng benzensulfonyl clorua (0,97 ml, 7,51 mmol) và để có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 17 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (100 ml) và để có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (3 x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng dung dịch kali cacbonat bão hòa (50 ml), làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2,77 g dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký (CombiFlash, 40 g cột vàng SiO₂, dịch rửa giải ethyl axetat/heptan 20-40%) tạo ra 1,53 g (79%) ethyl (6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu nâu vàng.

Ví dụ 3- 53- 2: Điều chế 6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Bổ sung kali phosphat tribazơ (2,07 g, 9,54 mmol) vào dung dịch có khuấy của ethyl (6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)carbamate (1,53 g, 2,39 mmol), trong ethanol (10 ml)/nước (4 ml). Chiếu xạ hỗn hợp này trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được đưa vào vòng gia nhiệt bằng vi sóng bổ sung (160°C, 30 phút). Sau tổng cộng 90 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (100 ml) và chiết bằng diclometan (2 x 50 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1,31 g (97%) 6-iodo-3-(1-(3-methoxy-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)phenyl)ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn có bột màu da cam.

Ví dụ 3- 53- 3: Điều chế 3-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)phenyl)etyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin

Điều chế hợp chất này từ 6-iodo-3-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 49- 5: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 – 8,76 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 6,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; $(\text{M}+1) = 524$.

Ví dụ 3- 54: Tổng hợp 2-(4-(2-amino-3-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)etan-1-ol

Điều chế hợp chất này từ 6-iodo-3-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 49- 5 bằng cách dùng đối tác nối este của boronat thích hợp: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 – 8,76 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 3H), 6,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,70 (br s, 1H) ppm; $(\text{M}+1) = 554$.

Ví dụ 3- 55: Tổng hợp 4-(2-amino-3-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol

Điều chế hợp chất này từ 6-iodo-3-(1-(3-metoxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxo)phenyl)etyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin bằng cách sử dụng

quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 48- 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,1$, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,44 (br s, 2H), 3,85 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,74 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,01 (br s, 1H), 1,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm; $(\text{M}+1) = 512$.

Ví dụ 3- 56: Tổng hợp 4-(3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol

Ví dụ 3- 56- 1: Điều chế *tert*-butyl (4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)carbamate

Bổ sung 5-(clometyl)-2-(diflometyl)pyridin hydrochlorua (4,58 g, 21,40 mmol) vào dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-hydroxy-3-methoxybenzylcarbamate (4,70 g, 18,56 mmol) và kali cacbonat (7,64 g, 55,28 mmol) trong axetonitril (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Sau 3 giờ, để huyền phù màu trắng nhờ nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (200 ml). Chiết hỗn hợp bằng diclometan (3 x 75 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 7,74 g (> 100%) *tert*-butyl 4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzylcarbamate dưới dạng chất rắn màu vàng dạng sáp.

Ví dụ 3- 56- 2: Điều chế (4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxyphenyl)metanamin

Bổ sung axit trifloaxetic (15 ml, 194,70 mmol) vào dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzylcarbamate (7,32 g, 18,56 mmol) trong diclometan (30 ml). Sau 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng, và hòa tan phần cặn trong nước (75 ml). Chiết dung dịch axidic bằng dietyl ete (50 ml). Pha nước được giữ lại và tạo ra bazơ bằng dung dịch amoni hydroxit đặc (50

ml). Chiết pha nước bazơ bằng diclometan (2 x 100 ml). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4,54 g (83%) 4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxyphenyl)metanamin dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 3- 56- 3: Điều chế 3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung triethyl orthoformat (3,0 ml, 18,02 mmol) vào dung dịch có khuấy của *N*²-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-5-iodopyridin-2,3-diamin [được điều chế từ 4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxyphenyl)metanamin bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 45- 4 và Ví dụ 3- 45- 5] (3,10 g, 6,05 mmol) trong ethanol (50 ml). Xử lý hỗn hợp bằng axit *p*-toluensulfonic monohydrat (50 mg, 262,86 μmol) và gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 45 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dẫn đến sự tạo thành chất kết tủa. Cô hỗn hợp, và hòa tan phần cặn trong cloroform (150 ml). Rửa dung dịch này bằng dung dịch kali cacbonat bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 3,15 g (99%) 3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ 3- 56- 4: Điều chế 4-(3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)but-3-yn-1-ol

Điều chế hợp chất này từ 3-(4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)methoxy)-3-methoxybenzyl)-6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 48- 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 – 8,69 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,87 –

6,80 (m, 2H), 6,64 (t, $J = 55,4$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,11 (br s, 1H) ppm; (M+1) = 465.

Ví dụ 3- 57: Tổng hợp 3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Ví dụ 3- 57- 1: Điều chế 4-(((5-iodo-3-nitropyridin-2-yl)amino)metyl)-2-metoxýphenol

Bổ sung *N*, *N*-đisopropyletylamin (5,96 ml, 34,10 mmol) vào huyền phù có khuấy của 4-hydroxy-3-metoxýbenzylamin hydroclorua (1,32 g, 6,82 mmol) và 2-clo-5-iodo-3-nitropyridin (2,00 g, 6,82 mmol) trong axetonitril (20 ml). Khuấy huyền phù và gia nhiệt lên nhiệt độ 100°C. Sau 1 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung dung dịch kali hydroxit trong nước 2*N* (0,68 ml). Cô hỗn hợp để tạo ra 4-(((5-iodo-3-nitropyridin-2-yl)amino)metyl)-2-metoxýphenol dưới dạng chất rắn pha tạp.

Ví dụ 3- 57- 2: Điều chế 4-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-metoxýphenol

Điều chế hợp chất này trong hai bước từ 4-(((5-iodo-3-nitropyridin-2-yl)amino)metyl)-2-metoxýphenol bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 49- 2 và Ví dụ 3- 52- 2.

Ví dụ 3- 57- 3: Điều chế 6-iodo-3-(3-metoxý-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxý)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Bổ sung 5-(1-cloetyl)-2-metoxypyridin (0,72 g, 4,20 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của 4-((6-iodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)metyl)-2-metoxýphenol

(1,32 g, 3,46 mmol) và kali cacbonat (1,30 g, 9,41 mmol) trong axetonitril (25 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C. Sau 6,5 giờ, bổ sung lượng bổ sung của 5-(1-cloetyl)-2-metoxypyridin (0,300 g, 1,75 mmol), và tiếp tục gia nhiệt. Sau 22 giờ, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa nước và etyl axetat/dietyl ete 1:5. Các pha được tách ra, và chiết pha nước bằng dietyl ete. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký (40 g cột SiO₂, dịch rửa giải amoni 0,01 M trong metanol/dichlormetan 0-10 %) tạo ra 0,88 g (49%) 6-iodo-3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin dưới dạng chất rắn pha tạp.

Ví dụ 3- 57- 4: Điều chế 3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format

Bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,012 g, 0,013 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-iodo-3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (0,200 g, 0,39 mmol), kali phosphat tribazơ (0,164 g, 0,77 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,100 g, 0,48 mmol) và trixyclohexylphosphin (0,008 g, 0,028 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1,5 ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ vào hỗn hợp trong 2 phút, và sau đó chiếu xạ hỗn hợp này trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C. Sau 30 phút, để hỗn hợp này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Xelit. Dịch lọc được đưa đi tinh chế trực tiếp (50 g cột C18, dịch rửa giải nước/axetonitril/axit formic 0,1%) để tạo ra nguyên liệu pha tạp. Tinh chế lần thứ hai trong cùng điều kiện tạo ra 0,051 g (26%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H),

6,83 - 6,69 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 5,37 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 471.

Ví dụ 3- 58: Tổng hợp các hợp chất khác từ 6-iodo-3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Các hợp chất sau đây được điều chế từ 6-iodo-3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 3- 57- 4 bằng cách dùng đối tác nối axit boronic/este của boronat thích hợp.

Ví dụ 3- 58- 1: 3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format (RA09683914A)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 3H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 3H), 6,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 471.

Ví dụ 3- 58- 2: 3-(3-metoxi-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxi)benzyl)-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format (RA09683951A)

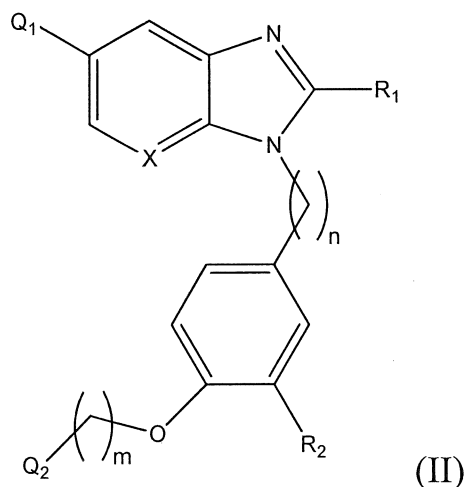
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 498.

Ví dụ 3- 58- 3: 6-(2-flopyridin-4-yl)-3-(3-metoxy-4-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin format (RA09683967A)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 486.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (II):



trong đó:

n bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

Q^1 là (C_2-C_9) heteroaryl, trong đó (C_2-C_9) heteroaryl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl-C(O)O-, COOH- (C_1-C_{10}) alkyl, COOH- (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F₃C-, NC-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl-O₂S-, $(C_3-$

C_{10})xycloalkyl- O_2S -, (C_6-C_{14}) aryl- O_2S -, (C_2-C_9) heteroalkyl- O_2S -, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl- O_2S -, (C_2-C_9) heteroaryl- O_2S -, hoặc $R^7R^8NO_2S$ -,

trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl;

Q^2 là (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9) heteroxycloalkyl,

trong đó (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, hoặc (C_2-C_9) heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl, (C_1-C_{10}) alkylamin, (C_1-C_{10}) alkyl- $C(O)O$ -, $COOH-(C_1-C_{10})$ alkyl, $COOH-(C_3-C_{10})$ xycloalkyl, (C_1-C_{10}) alkyl- O -, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F_3C -, NC -, (C_3-C_{10}) alkyl(O)P-, (C_3-C_{10}) alkyl-S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-S-, (C_6-C_{14}) aryl-S-, (C_2-C_9) heteroalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl-S-, (C_2-C_9) heteroaryl-S-, (C_3-C_{10}) alkyl(O)S-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl(O)S-, (C_6-C_{14}) aryl(O)S-, (C_2-C_9) heteroalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl(O)S-, (C_2-C_9) heteroaryl(O)S-, (C_3-C_{10}) alkyl- O_2S -, (C_3-C_{10}) xycloalkyl- O_2S -, (C_6-C_{14}) aryl- O_2S -, (C_2-C_9) heteroalkyl- O_2S -, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl- O_2S -, (C_2-C_9) heteroaryl- O_2S -, hoặc $R^7R^8NO_2S$ -,

trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_9) heteroalkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_2-C_9) heteroxycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (C_2-C_9) heteroaryl;

X là N;

R1 là H hoặc NH_2 ; và

R₂ là (C₁-C₁₀)alkyl-O;

hoặc muối được dùng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3.
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó n bằng 1.
4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó n bằng 2.
5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó n bằng 3.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2.
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó m bằng 0.
8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó m bằng 1.
9. Hợp chất theo điểm 6, trong đó m bằng 2.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n bằng 1 và m bằng 1.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Q² (C₆-C₁₄)aryl hoặc (C₂-C₉)heteroaryl, trong đó (C₆-C₁₄)aryl hoặc (C₂-C₉)heteroaryl được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₉)heteroalkyl, (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl, (C₆-C₁₄)aryl, (C₂-C₉)heteroaryl, (C₁-C₁₀)alkylamin, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)alkyl, COOH-(C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₁-C₁₀)alkyl-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)P-, (C₃-C₁₀)alkyl-S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl-S-, (C₆-C₁₄)aryl-S-, (C₂-C₉)heteroalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroxycloalkyl-S-, (C₂-C₉)heteroaryl-S-, (C₃-C₁₀)alkyl(O)S-, (C₃-C₁₀)xycloalkyl(O)S-, (C₆-C₁₄)aryl(O)S-, (C₂-C₉)heteroalkyl(O)S-, (C₂-

$(C_9)\text{heteroxycloalkyl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_3-C_{10})\text{alkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_6-C_{14})\text{aryl-O}_2\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl-O}_2\text{S}-$, hoặc $\text{R}^7\text{R}^8\text{NO}_2\text{S}-$,

trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, $(C_1-C_{10})\text{alkyl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl}$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl}$, $(C_6-C_{14})\text{aryl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl}$.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó Q^2 là $(C_6-C_{14})\text{aryl}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ $(C_1-C_{10})\text{alkyl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl}$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl}$, $(C_6-C_{14})\text{aryl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl}$, $(C_1-C_{10})\text{alkylamin}$, $(C_1-C_{10})\text{alkyl-C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{COOH-(C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$, $\text{COOH-(C}_3\text{-C}_{10})\text{xcycloalkyl}$, $(C_1-C_{10})\text{alkyl-O}-$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-$, $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}(\text{O})\text{C}-$, $\text{R}^7(\text{O})\text{CR}^8\text{N}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{NC}-$, $(C_3-C_{10})\text{alkyl}(\text{O})\text{P}-$, $(C_3-C_{10})\text{alkyl-S}-$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl-S}-$, $(C_6-C_{14})\text{aryl-S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl-S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl-S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl-S}-$, $(C_3-C_{10})\text{alkyl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_6-C_{14})\text{aryl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl}(\text{O})\text{S}-$, $(C_3-C_{10})\text{alkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_6-C_{14})\text{aryl-O}_2\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl-O}_2\text{S}-$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl-O}_2\text{S}-$, hoặc $\text{R}^7\text{R}^8\text{NO}_2\text{S}-$,

trong đó mỗi R^7 và R^8 độc lập là H, $(C_1-C_{10})\text{alkyl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroalkyl}$, $(C_3-C_{10})\text{xcycloalkyl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroxycycloalkyl}$, $(C_6-C_{14})\text{aryl}$, $(C_2-C_9)\text{heteroaryl}$.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là H.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là NH_2 .

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là $\text{CH}_3\text{-O}-$ hoặc $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}-$.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R^2 là $\text{CH}_3\text{-O}-$.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó:

Q^1 là metylpyrazol; và

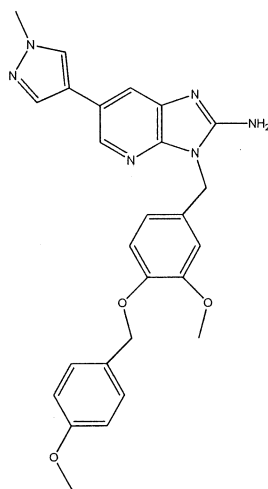
Q^2 là metoxybenzen.

18. Hợp chất theo điểm 16, trong đó:

Q^1 là 2-(dimetyl(metylen)phosphoranyl)pyridin; và

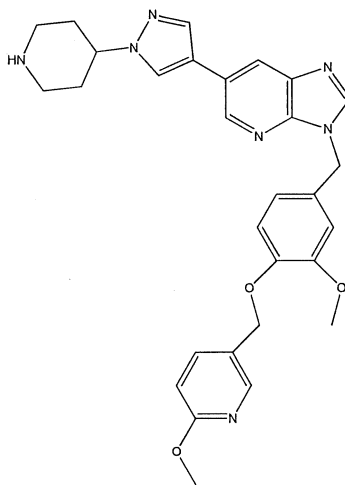
Q^2 là metoxybenzen.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



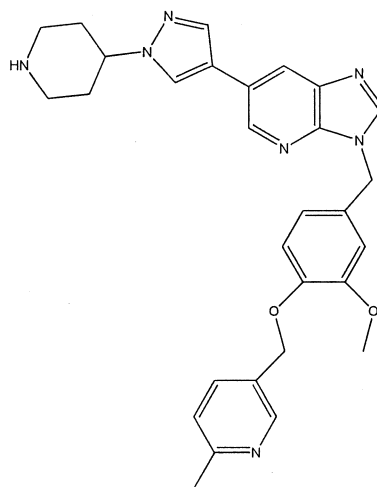
hoặc muối được dụng của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



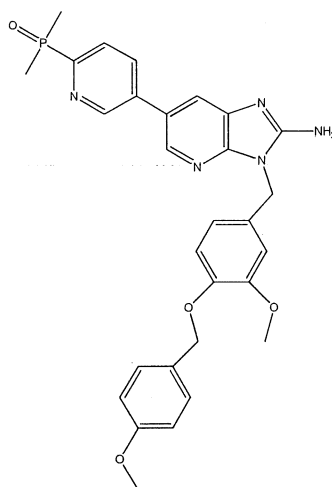
hoặc muối được dụng của chúng.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của chúng.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:
3-(3-Metoxý-4-((6-metoxypyridin-3-yl)methoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-
1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,

- 3-(3-Metoxy-4-((4-metoxybenzyl)oxy)benzyl)-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin,
- 3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin,
- 3-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol,
- 2-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol,
- 2-(1-(3-(3-Metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-amin, và
- 3-(3-metoxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metoxy)benzyl)-6-(4-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin.
24. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23.