



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

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

(11)



1-0037253

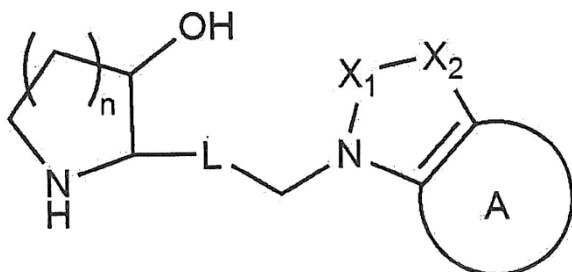
(51)⁷ C07D 401/06; A61P 35/00; A61K
31/4184; A61K 31/454

(13) B

- (21) 1-2019-04032 (22) 07/02/2018
(86) PCT/KR2018/001625 07/02/2018 (87) WO 2018/147626 16/08/2018
(30) 10-2017-0016971 07/02/2017 KR
(45) 25/10/2023 427 (43) 25/10/2019 379A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
35-14, Jeyakongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea
(72) LEE, Bong-Yong (KR); CHO, Min-Jae (KR); LEE, Hyung-Geun (KR); JUNG,
Myung-gi (KR); OH, Yunju (KR).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng được đại diện bằng Công thức hóa học 1:



hợp chất này có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do sự bất thường ở hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza), hoặc muối dược dụng của nó, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

PRS (prolyl-tARN synthetaza) là một trong họ aminoacyl-tARN synthetaza (ARS) và dùng để hoạt hóa axit amin để tổng hợp protein. Tức là, ARS thực hiện chức năng dịch mã để tạo thành aminoacyl adenylat (AA-AMP) và sau đó chuyển axit amin đã được hoạt hóa này đến đầu tận 3 của tARN tương ứng. Vì ARS đóng vai trò quan trọng trong việc tổng hợp protein, các chất ức chế ARS ức chế sự phát triển của tất cả các tế bào. Do vậy, ARS đã được ghi nhận như là một đích triển vọng cho tác nhân trị liệu để điều trị các bệnh mà cần ức chế các thuốc kháng sinh hoặc sự biểu hiện quá mức tế bào (Nature, 2013, 494:121-125).

PRS có mặt trong, hoặc hoạt động như là, phức đa synthetaza (MSC) ở dạng của EPRS (Glutamyl-Prolyl-tARN Synthetaza). Cụ thể là, trong số các MSC khác nhau, EPRS hoạt động như là vùng ức chế dịch mã mà ức chế sự sản xuất của VEGF A (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu A) mà là yếu tố chính trong sự hình thành mạch. Ngoài ra, được báo cáo rằng EPRS có liên quan mật thiết đến các khối u rắn khác nhau (Nat. Rev. Cancer, 2011, 11, 708-718).

Chỉ duy nhất một chất, được biết là chất ức chế PRS, là halofuginon. Halofuginon là một dẫn xuất của febrifugin thu được từ các sản phẩm tự nhiên và có tác dụng chống bệnh sốt rét và có các tác dụng kháng viêm khác nhau. Nó cũng có thể được dùng làm chất phụ gia thức ăn động vật. Ngoài ra, đã được báo cáo rằng halofuginon làm tăng sự phosphoryl hóa của GCN2 kinaza thông qua sự ức chế PRS, mà kích thích sự biểu hiện ATF4 và CHOP, và như vậy thúc đẩy chết tế bào (Nat. Chem. Biol. 2012, 8, 311-317). Gần đây, halofuginon được nghiên cứu lâm sàng như là tác nhân chống ung thư, tác nhân chống viêm (J Immunol, 2014, 192(5), 2167-76), các tác nhân trị liệu để điều trị các bệnh tự miễn (Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (5), 1195-207), các tác nhân trị liệu để điều trị bệnh xơ hóa (World J Gastroenterol, 2014, 20 (40), 14778-14786), và các tác nhân trị liệu tương tự (Bioorg. Med. Chem. 2014, 22,

1993-2004).

Tuy nhiên, đã được báo cáo rằng halofuginon tác động lên nhiều đích khác nhau và có độc tố rất nghiêm trọng và ngoài ra còn có nguy cơ gây đột biến gen (The EFSA Journal, 2003, 8: 1-45). Do đó, việc phát hiện ra các chất ức chế PRS có độ an toàn cao đối với cơ thể người trong số các chất có khả năng ức chế PRS như halofuginon có giá trị trong việc phát triển tác nhân chống ung thư của thể hệ tiếp theo mà có thể được dùng làm tác nhân kháng sợi, tác nhân chống viêm, tác nhân trị liệu tự miễn một mình hoặc kết hợp với tác nhân chống ung thư đích hiện có.

Liên quan đến vấn đề này, các tác giả sáng chế đã tiến hành một số nghiên cứu để phát triển hợp chất mới giảm độ độc tính trong khi lại có tác dụng ức chế enzym PRS, và đã phát hiện ra rằng hợp chất có cấu trúc mới mà sẽ được mô tả dưới đây ức chế một cách chọn lọc PRS, nhờ đó hoàn thành sáng chế. Các hợp chất thuộc sáng chế này chủ yếu có hoạt tính ức chế enzym PRS, nhưng không loại trừ khả năng thể hiện tác dụng dược lý làm tác nhân hiệu quả bởi môi trường cơ thể đặc thù hoặc là sản phẩm phụ của quá trình chuyển hóa, sau khi hấp phụ vào cơ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

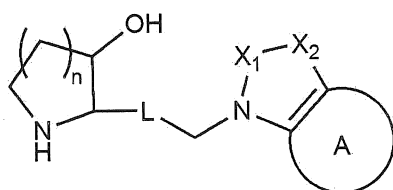
Vấn đề kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dị vòng có cấu trúc mới mà có thể được dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc xơ hóa, phương pháp điều chế hợp chất này, và được phẩm chứa hợp chất này.

Giải pháp kỹ thuật

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

[Công thức hóa học 1]



trong công thức hóa học 1,

n bằng 1, hoặc 2,

L là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}')-$, hoặc $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

trong đó R' là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen,

X_1 là CR_1R_2 , NR_1 , hoặc $-\text{CO}-$,

X_2 là CR_3R_4 , hoặc NR_3 ,

trong đó R_1 đến R_4 mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, hydroxy, amino, carboxy, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, hoặc pyrazolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} haloalkyl; hoặc R_1 và R_3 , cùng với nhau, liên kết với X_1 và X_2 thông qua liên kết đôi, và

A là vòng benzen, pyridin, pyrimidin, hoặc pyrimidindion,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm thế dạng vòng được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinonyl, pyridinyl, pyrolyl, thiazolyl, và thiophenyl; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} haloalkyl; C_{1-4} haloalkoxy; halogen; $\text{di}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{amino}$; nitro; $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$; dihydropyranyl; morpholino; piperidinyl; và pyrrolidinyl; và

trong đó nhóm thế dạng vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, nhóm hóa trị một của C_{2-5} alkylen cacbonat, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, halogen, xyano, thiazolyl, và (1,3-dioxolan-2-yl)metyl.

Tốt hơn là, khi nhóm thế dạng vòng này là furanyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$. Khi nhóm thế dạng vòng này là imidazolyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl. Khi nhóm thế dạng vòng này là isoxazolyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng hai nhóm C_{1-5} alkyl. Khi nhóm thế dạng vòng này là phenyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen, hoặc C_{1-4} haloalkyl. Khi nhóm thế dạng vòng này là pyrazolyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, nhóm hóa trị một của C_{2-5} alkylen cacbonat, thiazolyl, và (1,3-dioxolan-2-yl)metyl. Khi nhóm thế dạng vòng này là pyridinonyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl. Khi nhóm thế dạng vòng này là pyridinyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen. Khi nhóm thế dạng vòng này là pyrolyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl và $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$. Khi nhóm thế dạng vòng này là thiazolyl, nhóm này

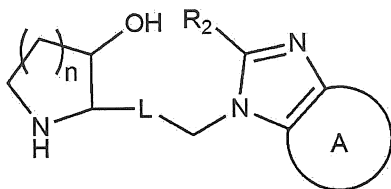
không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, xyano, hoặc nhóm hóa trị một của C_{2-5} alkylen cacbonat. Khi nhóm thế dạng vòng này là thiophenyl, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, và $-COO(C_{1-4}$ alkyl).

Tốt hơn là, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} haloalkyl; halogen; phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen, hoặc C_{1-4} haloalkyl; pyrazolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl, thiazolyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; thiophenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl, hoặc $-COO(C_{1-4}$ alkyl); pyrrolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl và/hoặc $-COO(C_{1-4}$ alkyl); di(C_{1-4} alkyl)amino; morpholino; piperidinyl; furanyl; và pyrrolidinyl.

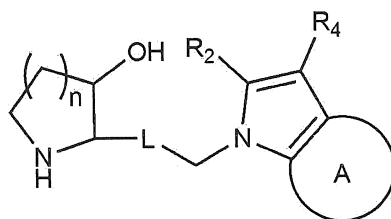
Tốt hơn là, L là $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CF-$, $-CH=C(CH_3)-$, hoặc $-C\equiv C-$.

Tốt hơn là, theo X_1 và X_2 , hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 có các công thức hóa học từ 1-1 đến 1-5 sau đây:

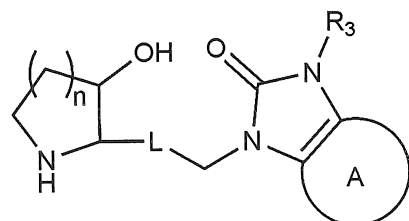
[Công thức hóa học 1-1]



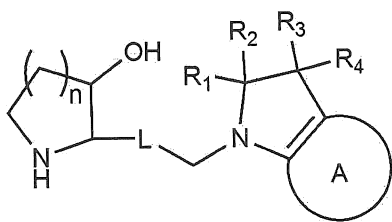
[Công thức hóa học 1-2]



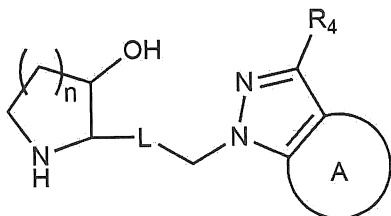
[Công thức hóa học 1-3]



[Công thức hóa học 1-4]



[Công thức hóa học 1-5]



trong các Công thức hóa học từ 1-1 đến 1-5,

n , L , R_1 đến R_4 và A là như được xác định ở trên.

Tốt hơn là, R_1 đến R_4 mỗi nhóm độc lập là hydro, metyl, hydroxymetyl, hydroxy, amino, carboxy, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, hoặc $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; hoặc R_1 và R_3 , cùng với nhau, liên kết với X_1 và X_2 thông qua liên kết đôi.

Tốt hơn là, A là vòng benzen, pyridin, pyrimidin, hoặc pyrimidindion, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isobutyl, metoxy, triflometyl, flo, clo, brom, phenyl, phenyl được thế bằng flo, phenyl được thế bằng clo, phenyl được thế bằng triflometyl, thiophenyl, thiophenyl được thế bằng metyl, thiophenyl được thế bằng $-\text{COOCH}_3$, pyrazolyl được thế bằng diflometyl, pyrazolyl được thế bằng metyl, pyrazolyl được thế bằng thiazolyl, pyrolyl được thế bằng metyl và $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, furanyl, dimetylamino, dietylamino, metyletylamino, morpholino, piperidinyl, và pyrrolidinyl.

Tốt hơn là, A là benzen, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; halogen; và phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Tốt hơn là, A là pyridin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{1-4} haloalkyl; halogen; và phenyl được thế bằng halogen.

Tốt hơn là, A là pyrimidin, trong đó A được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen; di(C_{1-4} alkyl)amino; morpholino; piperidinyl; và pyrrolidinyl.

Tốt hơn là, A là pyrimidindion, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai C₁₋₄ alkyl.

Các ví dụ minh họa về các hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 là như sau:

- 1) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 2) (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 3) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 4) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 5) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 6) (2R,3S)-2-(3-(4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 7) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 8) (2R,3S)-2-(3-(6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 9) (2R,3S)-2-(3-(7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 10) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 11) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 12) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 13) (2R,3S)-2-(3-(6-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 14) (2R,3S)-2-(3-(5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 15) (2R,3S)-2-(3-(6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 16) (2R,3S)-2-(3-(7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 17) (2R,3S)-2-(3-(7-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 18) (2R,3S)-2-(3-(4-(pyrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 19) (2R,3S)-2-(3-(4-(piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-

3-ol,

20) (2R,3S)-2-(3-(4-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

21) (2R,3S)-2-(3-(4-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

22) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

23) (2R,3S)-2-(3-(6-(2-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

24) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

25) (2R,3S)-2-(3-(6-(4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

26) (2R,3S)-2-(3-(7-(2-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

27) (2R,3S)-2-(3-(7-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

28) (2R,3S)-2-(3-(7-(4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-

ol,

29) (2R,3S)-2-(3-(5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-

yl)propyl)piperidin-3-ol,

30) (2R,3S)-2-(3-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)

piperidin-3-ol,

31) (2R,3S)-2-(3-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)

piperidin-3-ol,

32) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

33) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

34) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 35) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 36) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 37) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 38) (2R,3S)-2-(3-(6-flo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 39) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-6-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 40) (2R,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 41) (2S,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 42) (2S,3R)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 43) (2R,3R)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 44) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 45) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 46) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 47) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 48) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 49) (2R,3S)-2-(3-(4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 50) (2R,3S)-2-(3-(6,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 51) (2R,3S)-2-(3-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 52) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 53) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 54) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 55) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 56) (2R,3S)-2-(3-(6,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 57) (2R,3S)-2-(3-(4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 58) (2R,3S)-2-(3-(5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 59) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 60) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 61) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 62) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 63) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 64) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 65) (2R,3S)-2-(3-(6-flo-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 66) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 67) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 68) metyl 7-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat,
- 69) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 70) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 71) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 72) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 73) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 74) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 75) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 76) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 77) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 78) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 79) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 80) (2R,3S)-2-(3-(5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 81) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 82) (2R,3S)-2-(3-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 83) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 84) (2R,3S)-2-(3-(7-(3-flophenyl)-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 85) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-metylthiazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 86) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(pyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 87) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(5-flopyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 88) 5-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,
- 89) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 90) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(isoxazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl) piperidin-3-ol,
- 91) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl) piperidin-3-ol,
- 92) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-methylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 93) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 94) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 95) (2R,3S)-2-(3-(7-(1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 96) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 97) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 98) (2R,3S)-2-(3-(7-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 99) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 100) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-xylopropylthiazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 101) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 102) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 103) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 104) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(furan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-

yl)propyl)piperidin-3-ol,

105) 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)thiazol-2-carbonitril,

106) (2R,3S)-2-(3-(7-(1-(tert-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

107) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

108) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

109) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(4-methylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

110) etyl 3-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)furan-2-carboxylat,

111) metyl 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)thiophen-2-carboxylat,

112) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

113) (2R,3S)-2-(3-(7-(1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

114) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2,5-dimethylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

115) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

116) etyl 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat,

117) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

118) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,

119) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 120) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 121) (2R,3S)-2-(3-(5-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 122) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol.
 123) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 124) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 125) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 126) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 127) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 128) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 129) (2R,3S)-2-(3-(5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)
 piperidin-3-ol,
 130) (2R,3S)-2-(3-(6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 131) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-
 yl)propyl)piperidin-3-ol,
 132) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-
 yl)propyl)piperidin-3-ol,
 133) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-
 3-ol,
 134) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)
 piperidin-3-ol,
 135) (2R,3S)-2-(3-(2-clo-7H-purin-7-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 136) (2R,3S)-2-(3-(2-clo-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 137) (2R,3S)-2-(3-(6-(dimetyl-amino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 138) (2R,3S)-2-(3-(6-(dietyl-amino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 139) (2R,3S)-2-(3-(6-(etyl(metyl)-amino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 140) (2R,3S)-2-(3-(6-morpholino-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
 141) (2R,3S)-2-(3-(6-(piperidin-1-yl)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 142) (2R,3S)-2-(3-(6-(pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 143) 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ol,
- 144) 5,6-diclo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ol,
- 145) (2R,3S)-2-(3-(2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 146) (2R,3S)-2-(3-(2-(hydroxymetyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl) piperidin-3-ol,
- 147) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl) piperidin-3-ol,
- 148) (2R,3S)-2-(3-(2-amino-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 149) metyl 7-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 150) metyl 5-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 151) metyl 6-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 152) metyl 4-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 153) metyl 6-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 154) metyl 7-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 155) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-xyclopropyl-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 156) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-(triflometyl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 157) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

158) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

159) 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on,

160) 5-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on,

161) 6-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on,

162) 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,

163) 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,

164) 9-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,9H)-dion,

165) 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-isobutyl-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,

166) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

167) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

168) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

169) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

170) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

171) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

172) (2R,3S)-2-((E)-3-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-

enyl)piperidin-3-ol,

173) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

174) (2R,3S)-2-((E)-3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

175) (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

176) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

177) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

178) (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

179) (2R,3S)-2-((E)-3-(4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

180) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

181) (2R,3S)-2-((E)-3-(7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

182) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

183) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

184) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

185) (2R,3S)-2-((E)-3-(7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

186) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,

- 187) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 188) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 189) (2R,3S)-2-((E)-3-(6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 190) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 191) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 192) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 193) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-6,7-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 194) (2R,3S)-2-((E)-3-(indolin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 195) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-cloindolin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 196) (2R,3S)-2-((E)-3-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 197) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-1H-indol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 198) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-1H-indazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 199) (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 200) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 201) (2R,3S)-2-((E)-3-(3,5-dimetyl-1H-indazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 202) metyl 7-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 203) axit 7-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

- 204) axit 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,
- 205) axit 4-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,
- 206) axit 6-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,
- 207) axit 7-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,
- 208) axit 6-flo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,
- 209) axit 1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,
- 210) metyl 4-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 211) metyl 6-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 212) metyl 7-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 213) metyl 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 214) metyl 6-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 215) 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-N-metyl-1H-indol-3-carboxamit,
- 216) 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-N,N-dimetyl-1H-indol-3-carboxamit,
- 217) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 218) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,

- 219) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 220) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 221) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 222) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 223) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 224) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 225) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 226) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 227) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 228) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 229) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol, và
- 230) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)pyrolidin-3-ol.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở dạng của muối được dụng. Vì muối, muối cộng axit được tạo thành do axit không được dụng là hữu ích. Vì axit tự do, axit vô cơ và axit hữu cơ có thể được sử dụng. Các ví dụ về axit vô cơ có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, axit phosphoric, và các axit tương tự. Các ví dụ về axit hữu cơ có thể bao gồm axit xitric, axit axetic, axit lactic, axit maleic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit

suxinic, axit 4-toluen sulfonic, axit glutamic, axit aspartic hoặc các axit tương tự.

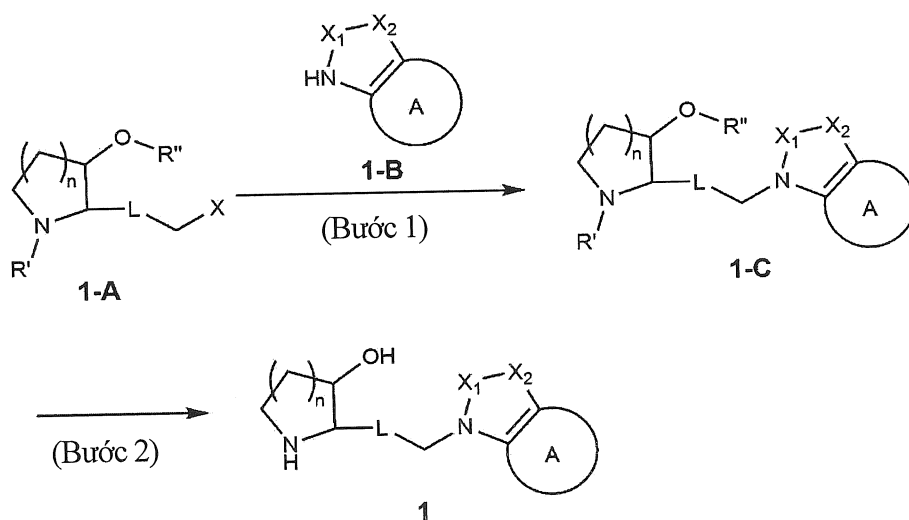
Các muối hoặc các solvat của các hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 mà không phải là muối hoặc solvat được dùng có thể được dùng làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1, muối được dùng hoặc solvat của nó.

Hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm các muối được dùng của nó cũng như cả các solvat và các hydrat mà có thể được điều chế từ các hợp chất này. Các muối hoặc các solvat của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 có thể được điều chế từ các hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về.

Hơn nữa, hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc ở dạng không phải tinh thể. Khi hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 được tạo ra dưới dạng tinh thể, nó có thể tùy ý được hydrat hóa hoặc được solvat hóa. Sáng chế có thể bao gồm không chỉ các hydrat tỷ lệ của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 mà còn bao gồm các hợp chất chứa một lượng nước khác nhau. Các solvat của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả dạng solvat tỷ lệ và dạng solvat không tỷ lệ.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

[Sơ đồ phản ứng 1]



(trong Sơ đồ phản ứng 1, n, L, X₁, X₂ và A là như được xác định ở trên, X là halogen)

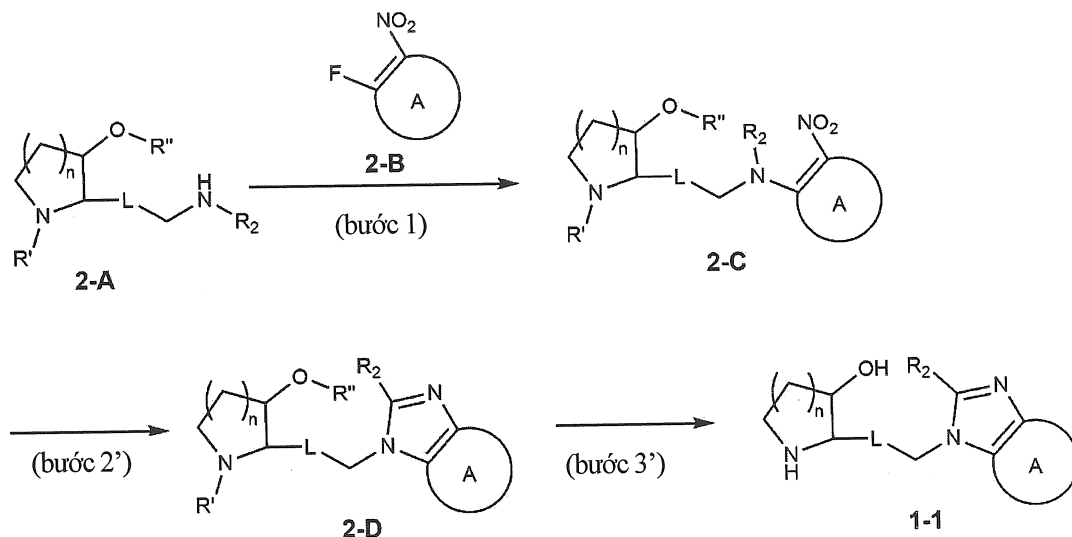
(tốt hơn là brom), và R' và R'' mỗi nhóm độc lập có nghĩa là nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể là tert-butyldimethylsilyl, hoặc tert-butyloxycarbonyl.)

Bước 1 là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-C bằng cách cho hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-A phản ứng với hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-B khi có mặt của bazơ. Các bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ thông thường đều có thể được dùng làm bazơ. Các ví dụ không giới hạn về các bazơ hữu cơ có thể bao gồm diisopropyletylamin hoặc trietylamin. Các ví dụ không giới hạn về các bazơ vô cơ có thể bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, xesi cacbonat, hoặc canxi cacbonat. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimethylformamit, dimethylformsulfoxit, clorofom, dioxan, axetonitril dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2 là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 bằng phản ứng của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-C khi có mặt của axit. Các ví dụ không giới hạn về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể sử dụng hoặc không sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, diclometan, clorofom, toluen, dimethylfomiamit, dioxan, tetrahydrofuran hoặc các dung môi tương tự có thể được sử dụng, và phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 6 giờ.

Để làm một ví dụ khác nữa, hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-1 có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2 dưới đây:

[Sơ đồ phản ứng 2]



(trong Sơ đồ phản ứng 2, n, L, R₂, và A là như được xác định ở trên, và R' và R'' mỗi nhóm độc lập có nghĩa là nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể là tert-butyldimethylsilyl, hoặc tert-butyloxycarbonyl.)

Bước 1' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-C bằng cách cho hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-A phản ứng với hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-B khi có mặt của bazơ. Các bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ thông thường đều có thể được dùng làm bazơ. Các ví dụ không giới hạn về các bazơ hữu cơ có thể bao gồm diisopropyletylamin hoặc trietylamin. Các ví dụ không giới hạn về các bazơ vô cơ có thể bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, xesi cacbonat, hoặc canxi cacbonat. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, clorofom, dioxan, axetonitril dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

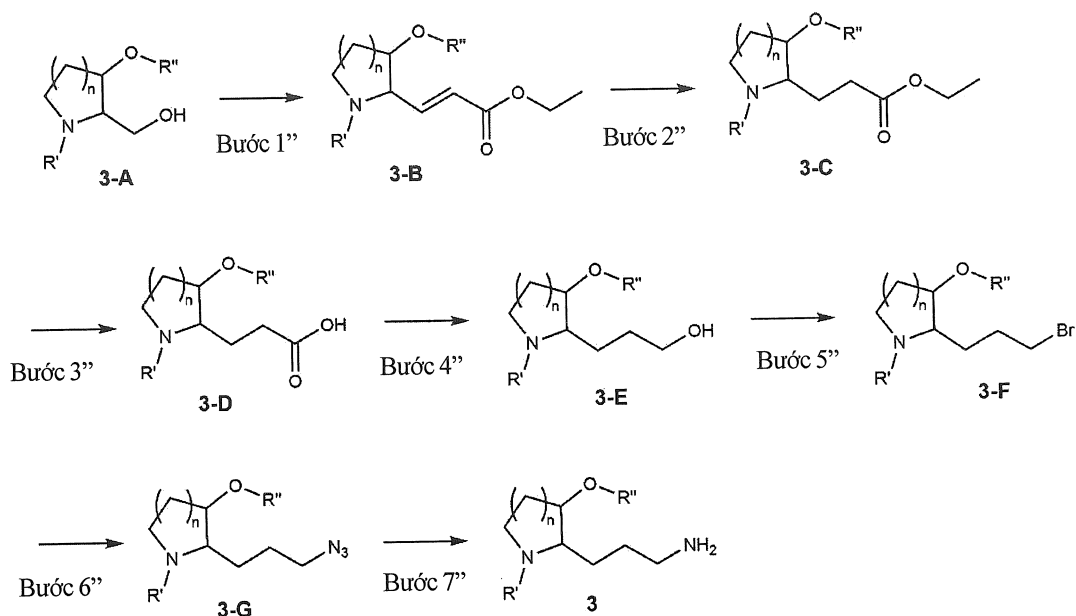
Bước 2' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-D bằng phản ứng của nhóm amin và nhóm nitro của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-C để tạo thành vòng. Bước trên được thực hiện chủ yếu theo hai giai đoạn. Giai đoạn thứ nhất, cho hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-C phản ứng với hydro khi có mặt của niken Raney và sau đó được cho phản ứng với trimetyl orthoformat. Bước phản ứng đầu tiên được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, clorofom, dioxan, axetonitril dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ. Bước phản ứng sau tốt hơn là được thực hiện khi có mặt của axit para-

toluen sulfonic, và phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, clorofom, dioxan, axetonitril dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 3' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-1 bằng phản ứng của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 2-D khi có mặt của axit. Các điều kiện phản ứng cụ thể của bước 3' có thể được áp dụng tương tự với các điều kiện phản ứng của bước 2 của Sơ đồ phản ứng 1 được mô tả ở trên.

Ngoài ra, như là một ví dụ, trong số các hợp chất có Công thức hóa học 2-A được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 2, hợp chất trong đó L là etylen và R₂ là hydro (hợp chất có công thức hóa học 3) có thể được điều chế bằng phương pháp như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3 dưới đây:

[Sơ đồ phản ứng 3]



(trong Sơ đồ phản ứng 3, n là như được xác định ở trên, và R' và R'' mỗi nhóm độc lập có nghĩa là nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể là tert-butyldimetylsilyl, hoặc tert-butyloxycarbonyl.)

Bước 1'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-B bằng cách cho hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-A phản ứng với (carboxymetylen) triphenylphosphoran. Tốt hơn là, hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-A đầu tiên được cho phản ứng với oxalyl clorua và sau đó được cho phản ứng với

triphenylphosphoran. Bước phản ứng đầu tiên tốt hơn là được thực hiện khi có mặt của metylen clorua, N,N-dimetylsulfoxit, và trietylamin. Bước phản ứng đầu tiên cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ. Ngoài ra, trong phản ứng với triphenylphosphoran, diclometan có thể được dùng làm dung môi, và phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-C bằng cách hydro hóa hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-B. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của hydro và chất xúc tác hydro hóa (ví dụ, paladi hydroxit). Ngoài ra, tetrahydrofuran có thể được dùng làm dung môi cho phản ứng. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 3'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-D bằng cách thủy phân hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-C. Tốt hơn là, phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện bazơ, và natri hydroxit có thể được dùng làm bazơ. Ngoài ra, nước hoặc metanol có thể được dùng làm dung môi cho phản ứng. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 4'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-E bằng cách cho hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-D qua phản ứng khử carbonyl. Tốt hơn là, phản ứng này có thể được thực hiện khi có mặt của lithi nhôm hydrua. Ngoài ra, tetrahydrofuran có thể được dùng làm dung môi cho phản ứng. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 5'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-F bằng cách brom hóa hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-F. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của triphenylphosphin và tetrabrommetan. Ngoài ra, metylen clorua có thể được dùng làm dung môi cho phản ứng. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 6'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-G bằng

cách cho hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-F qua phản ứng azit. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của natri azit. Ngoài ra, N,N-dimetylformamit có thể được dùng làm dung môi cho phản ứng. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 7'' là bước điều chế hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3 bằng cách amin hóa hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-G. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của triphenylphosphin. Ngoài ra, tetrahydrofuran có thể được dùng làm dung môi cho phản ứng. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh được gây ra do sự bất thường của hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza), bao gồm hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính enzym PRS và như vậy có thể được dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh được gây ra do sự bất thường ở hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza). Các ví dụ về các bệnh bị gây ra bởi sự bất thường ở hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza) có thể bao gồm bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh viêm tự miễn và bệnh xơ hóa.

Như được thể hiện trong các ví dụ thực hiện mà sẽ được mô tả dưới đây, hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể ức chế một cách đáng kể hoạt tính enzym PRS và còn ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư. Do vậy, hợp chất này có thể được sử dụng một cách hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được phối trộn ở dạng để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo thực tế dùng thuốc tiêu chuẩn. Các chế phẩm này có thể chứa các chất phụ gia như chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng ngoài thành phần hoạt tính. Các chất mang thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, và isopropyl myristat, và chất pha loãng có thể bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác mà thường được sử dụng để điều chế các dung dịch tiêm. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được phối trộn dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem để dùng khu trú.

Liều được ưu tiên của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể thay đổi tùy thuộc vào tình trạng bệnh và trọng lượng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và khoảng thời gian dùng, nhưng nó có thể được lựa chọn một cách thích hợp bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Để thu được các tác dụng mong muốn, tuy nhiên, hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được dùng hằng ngày ở liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (thể trọng), và tốt hơn là từ 0,001 đến 100 mg/kg (thể trọng). Việc dùng có thể được thực hiện một lần một ngày hoặc các liều nhỏ mỗi ngày qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Tùy thuộc vào phương pháp dùng, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 hoặc muối được dùng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 60% trọng lượng

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú như chuột nhắt, chuột cống, động vật nuôi trong nhà, người hoặc các động vật tương tự, qua các đường dùng khác nhau. Việc dùng có thể được thực hiện qua tất cả các phương pháp có thể, ví dụ, đường miệng, trực tràng, tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, nội mạc tử cung, tiêm trong não.

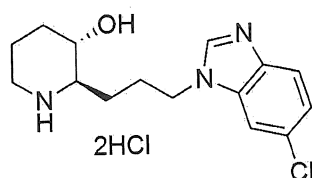
Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính enzym PRS và như vậy có thể được sử dụng một cách hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh được gây ra do sự bất thường ở hoạt tính PRS (prolyl-tARN synthetaza), ví dụ, bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn và bệnh xơ hóa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa ra chỉ mang tính minh họa sáng chế, và không cần được cấu trúc để làm giới hạn phạm vi sáng chế ở các ví dụ này.

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



Bước 1-1: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Metylen clorua (47 mL, 0,12 M) và oxalyl clorua (1,0 mL, 11,6 mmol) được bổ sung vào bình được nạp nitơ và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống -78°C . N,N-dimethylsulfoxit (1,7 mL, 23,2 mmol) sau đó được thêm vào ở cùng nhiệt độ và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (2,0 g, 5,8 mmol) được hòa tan trong một lượng nhỏ metylen clorua và được thêm từ từ. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, triethylamin (3,3 mL, 23,2 mmol) được bổ sung và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được hòa tan trong metylen clorua (47 mL, 0,12 M). (Carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (4,0 g, 11,6 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan:etyl axetat = 4:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,1 g, hiệu suất 89% qua hai bước).

Bước 1-2: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-etoxy-3-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,2 g, 7,7 mmol) thu được từ Bước 1-1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 mL, 0,15 M), và sau đó paladi hydroxit (104 mg, 0,77 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi nối vào bình cầu hydro, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế.

Bước 1-3: Điều chế axit 3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)propenoic

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-etoxy-3-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (3,0 g, 7,2 mmol) thu được từ Bước 1-2 được hòa tan trong

metanol (20 mL, 0,36 M), và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2N (10 mL) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N, được axit hóa và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế.

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

Axit 3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)propenoic (1,6 g, 4,0 mmol) thu được từ Bước 1-1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 mL, 0,08 M), và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, dung dịch lithi nhôm hydrua (1,6 mL, 4,0 mmol) được thêm từ từ vào đó, được cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Một lượng nhỏ nước được bổ sung để hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,3 g, hiệu suất: 85%).

Bước 1-5: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-2-(3-brompropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (5,1 g, 13,8 mmol) thu được từ Bước 1-4 được bổ sung vào metylen clorua (100 mL, 0,14 M). Dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, và sau đó triphenylphosphin (4,3 g, 16,5 mmol) và tetrabrommetan (5,5 g, 16,5 mmol) được bổ sung liên tục ở cùng nhiệt độ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,6 g, hiệu suất: 76%).

Bước 1-6: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-2-(3-azidopropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-2-(3-brompropyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-

carboxylat (7,4 g, 17,0 mmol) thu được từ Bước 1-5 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (25 mL, 0,67 M). Sau đó, natri azit (3,3 g, 17,0 mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 7:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (5,8 g, hiệu suất 85%).

Bước 1-7: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-2-(3-aminopropyl)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-2-(3-azidopropyl)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (5,5 g, 13,8 mmol) thu được từ Bước 1-6 được hòa tan trong tetrahydrofuran (24 mL, 0,57 M), và sau đó triphenylphosphin (4,3 g, 16,5 mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, nước (24 mL, 0,57 M) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1 + trietylamin 2%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,0 g, hiệu suất: 78%).

Bước 1-8: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(3-((4-clo-2-nitrophenyl)amino)propyl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-2-(3-aminopropyl)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,0 g, 2,7 mmol) thu được từ Bước 1-7 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (25 mL, 0,67 M). 4-Clo-2-flo-1-nitrobenzen (518 mg, 3,0 mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (0,93 mL, 5,4 mmol) sau đó được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được gia nhiệt và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g, hiệu suất: 87%).

Bước 1-9: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(3-((4-clo-2-nitrophenyl)amino)

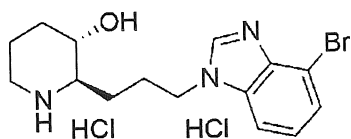
propyl)piperidin-1-carboxylat (2,6 mg, 4,9 mmol) thu được từ Bước 1-8 được hòa tan trong metanol (25 mL, 0,2 M), và sau đó một lượng thích hợp niken Rainy được bổ sung vào đó. Sau khi nối với bình cầu hydro, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế. Hợp chất được cô được hòa tan trong toluen (30 mL, 0,16 M), và sau đó trimetyl orthoformat (1,6 mL, 14,6 mmol) và axit paratoluen sulfonic (168 mg, 0,98 mmol) được bổ sung vào đó, sau đó gia nhiệt và khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,8 g, hiệu suất: 74%).

Bước 1-10: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat (1,8 g, 3,6 mmol) thu được từ Bước 1-9 được hòa tan trong một lượng nhỏ tetrahydrofuran. Dung dịch hydro clorua dioxan 4N (30 mL, 0,12 M) sau đó được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, được hòa tan bằng cách bổ sung một lượng nhỏ nước metanol, và sau đó được kết tinh với diethyl ete để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, hiệu suất: 81%).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 9,56 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 1H)

Ví dụ 2: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

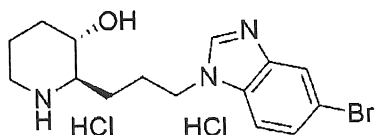


Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 93%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-3-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-

nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): 9,63(s, 1H), 8,02(d, 1H), 7,86(d, 1H), 7,59(t, 1H), 4,61(t, 2H), 3,56(m, 2H), 3,46(m, 1H), 3,27(m, 1H), 2,95(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,03(m, 2H), 1,98(m, 1H), 1,78(m, 2H), 1,53(m, 1H)

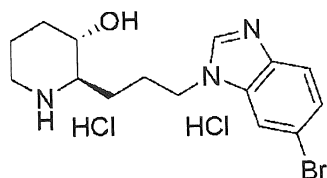
Ví dụ 3: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4-brom-1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 8,08(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,83(dd, 1H), 4,63(t, 2H), 3,74(t, 1H), 3,67(m, 1H), 3,58(m, 2H), 2,97(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,14(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,78(m, 2H), 1,55(m, 1H)

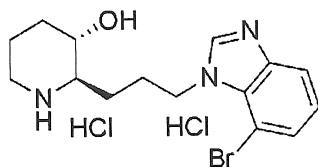
Ví dụ 4: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4-brom-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): 9,51(s, 1H), 8,32(s, 1H), 7,81(m, 2H), 4,59(t, 2H), 3,58(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,12(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,59(m, 1H)

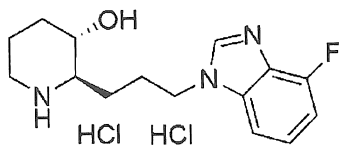
Ví dụ 5: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 93%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): 9,59(s, 1H), 7,89(dd, 2H), 7,56(t, 1H), 3,59(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,13(m, 2H), 2,04(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,56(m, 1H)

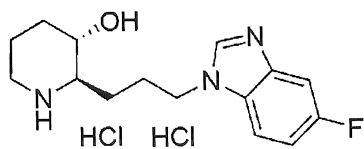
Ví dụ 6: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 92%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,3-diflo-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,52(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,65(m, 1H), 7,44(m, 1H), 4,61(t, 2H), 3,66(m, 1H), 3,58(m, 1H), 3,27(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,24(m, 2H), 2,08(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,54(m, 1H)

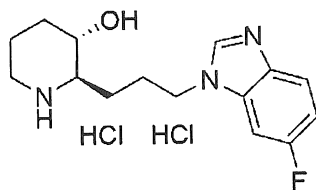
Ví dụ 7: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,4-diflo-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,56(s, 1H), 8,07(m, 1H), 7,65(d, 1H), 7,50(t, 1H), 4,63(m, 2H), 3,58(m, 1H), 3,00(m, 2H), 2,24(m, 2H), 2,12(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,54(m, 1H)

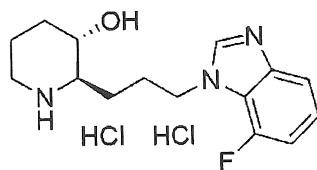
Ví dụ 8: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diflo-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,56(s, 1H), 7,89(m, 2H), 7,48(t, 1H), 4,59(m, 2H), 3,57(m, 1H), 3,03(m, 2H), 2,29(m, 2H), 2,11(m, 2H), 2,03(m, 1H), 1,76(m, 2H), 1,54(m, 1H)

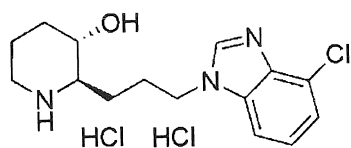
Ví dụ 9: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,2-diflo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,57(s, 1H), 7,68(m, 1H), 7,63(m, 1H), 7,46(m, 1H), 4,69(t, 2H), 3,58(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,15(m, 2H), 2,03(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,54(m, 1H)

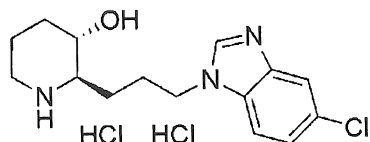
Ví dụ 10: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-clo-3-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,67(d, 1H), 7,63(m, 1H), 4,61(t, 2H), 3,60(m, 1H), 3,34(m, 1H), 3,00(m, 2H), 2,28(m, 2H), 2,14(m, 2H), 2,03(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,54(m, 1H)

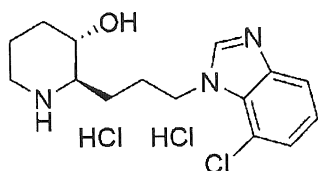
Ví dụ 11: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl) piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (8 mg, hiệu suất: 87%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4-clo-1-flo-2-nitobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 8,03(d, 1H), 7,93(s, 1H), 7,69(d, 1H), 4,61(m, 2H), 3,58(m, 1H), 3,01(m, 2H), 2,29(m, 2H), 2,09(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,52(m, 1H)

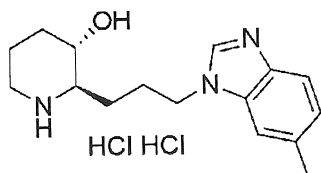
Ví dụ 12: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-clo-2-flo-3-nitobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,59(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,66(d, 1H), 7,61(d, 1H), 3,59(m, 1H), 3,00(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,16(m, 2H), 2,03(m, 1H), 1,83(m, 2H), 1,55(m, 1H)

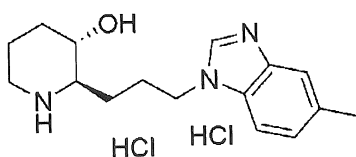
Ví dụ 13: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-flo-4-metyl-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,42(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,52(d, 1H), 4,59(m, 2H), 3,57(m, 1H), 2,95(m, 2H), 2,59(s, 3H), 2,24(m, 2H), 2,11(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,54(m, 1H)

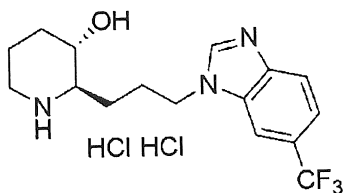
Ví dụ 14: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-flo-4-metyl-2-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,41(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,65(d, 1H), 7,52(m, 1H), 4,56(m, 2H), 3,36(m, 2H), 2,95(m, 2H), 2,66(s, 3H), 2,24(m, 2H), 2,07(m, 3H), 1,95(m, 2H), 1,72(m, 1H)

Ví dụ 15: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

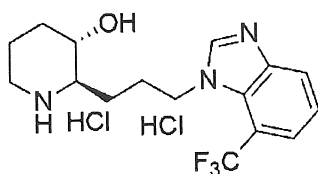


Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 92%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,62(s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,06(d, 1H), 7,95(d, 1H), 4,67(m, 2H), 3,62(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,22(m, 2H), 2,08(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,71(m, 2H), 1,54(m, 1H)

Ví dụ 16: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-

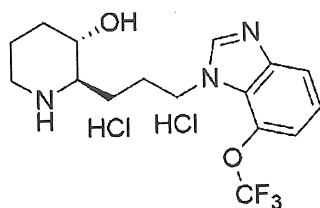
yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-3-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,32(m, 1H), 8,35(m, 2H), 7,97(m, 1H), 5,02(m, 1H), 4,89(m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,59(m, 2H), 3,01(m, 2H), 2,39(m, 4H), 1,78(m, 3H)

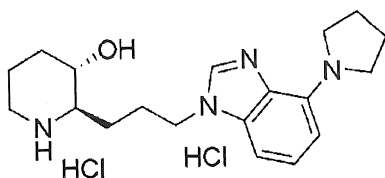
Ví dụ 17: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 87%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-3-(triflometoxy)benzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,68(s, 1H), 7,87-7,64(m, 3H), 4,81(m, 3H), 3,59(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,24(m, 2H), 2,08(m, 3H), 1,77(m, 2H), 1,56(m, 1H)

Ví dụ 18: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Bước 18-1: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này (1,7 g, hiệu suất: 73%) thu được theo cách giống như trong Các bước từ 1-1 đến 1-9 của Ví dụ 1.

Bước 18-2: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat

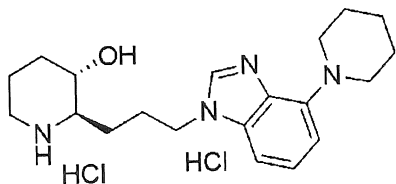
(2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,2 mmol) thu được trong Bước 18-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL, 0,09 M). Pyrrolidin (14 mg, 0,2 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (25 mg, 0,04 mmol), paladi axetat (II) (5 mg, 0,02 mmol) và xesi cacbonat (130 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó, và sau đó được khuấy trong vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Khi phản ứng này hoàn thành, nó được lọc bằng xelit, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:5) để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, hiệu suất: 45%).

Bước 18-3: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Bước 1-9 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,32(s, 1H), 7,45(t, 1H), 7,17(d, 1H), 6,76(d, 1H), 4,52(t, 2H), 3,64(m, 3H), 3,57(m, 1H), 3,48(m, 1H), 2,92(m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,18(m, 4H), 2,11(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,72(m, 2H), 1,55(m, 1H)

Ví dụ 19: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-(piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

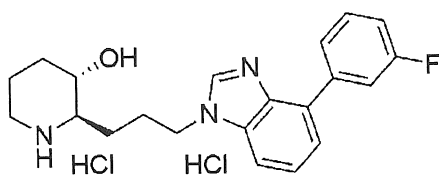


Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 96%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 18, ngoại trừ piperidin được sử dụng thay cho pyrrolidin trong Bước 18-2 của Ví dụ 18.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,05(s, 1H), 7,69(d, 1H), 7,53(t, 1H), 7,35(d, 1H), 4,52(t, 2H), 3,50(m, 5H), 3,34(m, 1H), 3,26(m, 1H), 2,95(m, 2H), 2,25(m, 2H), 2,09(m, 2H), 2,02(m, 4H), 1,75(m, 4H), 1,53(m, 1H).

Ví dụ 20: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-

yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Bước 20-1: tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này (1,7 g, hiệu suất: 73%) thu được theo cách giống như trong các bước từ 1-1 đến 1-9 của Ví dụ 1.

Bước 20-2: tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(4-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat

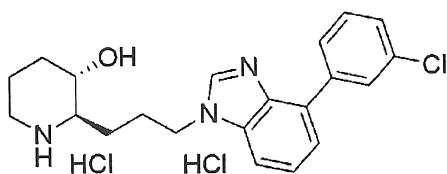
Tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,2 mmol) thu được trong Bước 20-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL, 0,09 M). Axit (3-flophenyl)boronic (22 mg, 0,2 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (23 mg, 0,04 mmol), và natri cacbonat 2N (0,3 mL, 0,76 mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong vi sóng ở 130°C trong 45 phút. Khi phản ứng này hoàn thành, nó được lọc bằng xelit, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:5) để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, hiệu suất: 45%).

Bước 20-3: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Bước 1-9 của Ví dụ 1.

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,57(d, 1H), 8,03(d, 1H), 7,77(t, 1H), 7,72(d, 1H), 7,62(m, 1H), 7,49(d, 1H), 7,45(m, 1H), 7,29(t, 1H), 4,66(t, 2H), 3,57(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,25(m, 2H), 2,14(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,55(m, 1H)

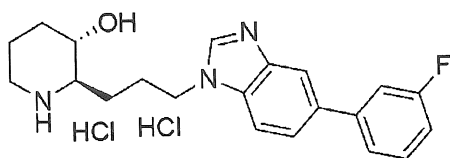
Ví dụ 21: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ axit (3-clophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,63(s, 1H), 8,07(d, 1H), 7,79(t, 1H), 7,71(m, 2H), 7,58(m, 3H), 4,67(t, 2H), 3,60(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,28(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,85(m, 2H), 1,55(m, 1H)

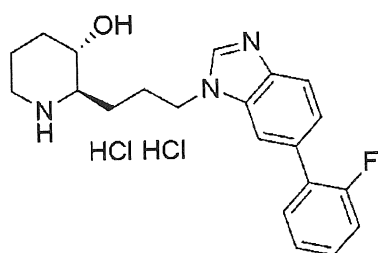
Ví dụ 22: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (7 mg, hiệu suất: 26%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,56(s, 1H), 8,11(m, 2H), 7,98(m, 1H), 7,54(m, 2H), 7,20(m, 1H), 7,16(m, 1H), 4,67(m, 2H), 3,61(m, 2H), 3,03(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,12(m, 2H), 1,98(m, 1H), 1,78(m, 2H), 1,59(m, 1H)

Ví dụ 23: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(2-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

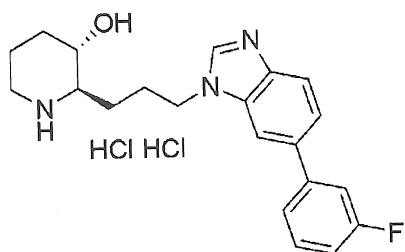


Hợp chất ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 34%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7,98(s, 1H), 7,88(m, 1H), 7,71(m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,44(m, 1H), 7,32(m, 1H), 7,25(m, 1H), 4,58(m, 2H), 3,55(m, 1H), 2,94(m, 2H), 2,19(m, 2H), 2,06(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,70(m, 2H), 1,53(m, 1H)

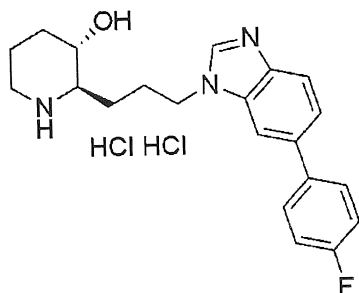
Ví dụ 24: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 30%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,27(s, 1H), 8,18(m, 1H), 7,91(m, 2H), 7,58(m, 1H), 7,52(m, 2H), 7,17(t, 1H), 4,65(m, 2H), 3,57(m, 1H), 2,96(m, 2H), 2,23(m, 2H), 2,08(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,73(m, 2H), 1,57(m, 1H)

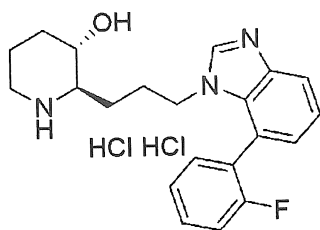
Ví dụ 25: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (8 mg, hiệu suất: 28%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7,97(s, 1H), 7,83-7,74(m, 4H), 7,23(m, 2H), 4,55(m, 2H), 3,54(m, 1H), 2,94(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,05(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,69(m, 2H), 1,53(m, 1H)

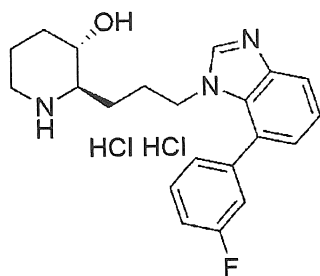
Ví dụ 26: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(2-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 30%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,50(s, 1H), 7,94(d, 1H), 7,75(t, 1H), 7,62(m, 1H), 7,57(m, 1H), 7,53(d, 1H), 7,43(m, 1H), 7,38(t, 1H), 4,27(m, 1H), 4,09(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,90(m, 1H), 2,73(m, 1H), 1,97(m, 2H), 1,77-1,62(m, 3H), 1,47(m, 2H), 1,27(m, 1H)

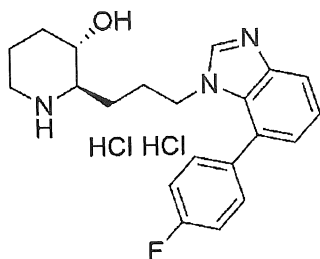
Ví dụ 27: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (7 mg, hiệu suất: 28%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,49(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,72(t, 1H), 7,59(m, 1H), 7,50(d, 1H), 7,36(m, 3H), 4,17(m, 2H), 3,37(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,90(m, 1H), 2,73(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,67(m, 3H), 1,50(m, 2H), 1,32(m, 1H)

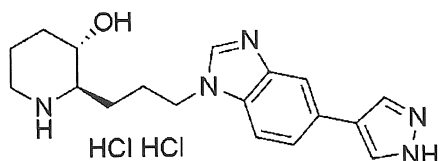
Ví dụ 28: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(4-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 32%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,48(s, 1H), 7,89(d, 1H), 7,68(t, 1H), 7,54(m, 2H), 7,50(d, 1H), 7,33(t, 2H), 4,14(m, 2H), 3,42(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,90(m, 1H), 2,72(m, 1H), 1,97(m, 2H), 1,72(m, 3H), 1,50(m, 2H), 1,31(m, 1H)

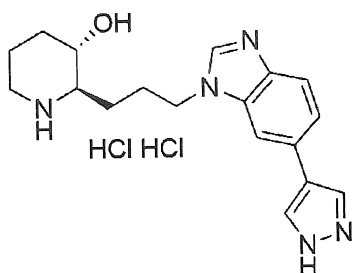
Ví dụ 29: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (7 mg, hiệu suất: 19%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 8,32(s, 1H), 8,07(m, 1H), 7,70(m, 2H), 7,58(m, 1H), 4,63(m, 2H), 3,60(m, 1H), 3,00(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,14(m, 2H), 2,05(m, 1H), 1,78(m, 2H), 1,55(m, 1H)

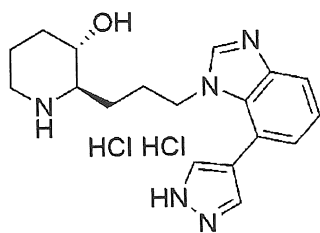
Ví dụ 30: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (6 mg, hiệu suất: 15%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,52(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,03(d, 1H), 7,87(d, 1H), 7,68(m, 1H), 7,58(m, 1H), 4,66(m, 2H), 3,60(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,31(m, 2H), 2,14(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,77(m, 2H), 1,54(m, 1H)

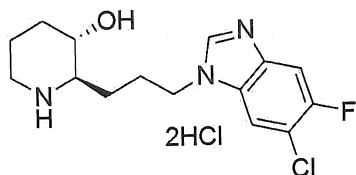
Ví dụ 31: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (5 mg, hiệu suất: 12%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 7,99(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,69(t, 1H), 7,51(d, 1H), 4,35(m, 2H), 3,50(m, 2H), 3,21(m, 1H), 2,97(m, 1H), 2,77(m, 1H), 2,01(m, 2H), 1,76(m, 2H), 1,70(m, 2H), 1,55(m, 1H), 1,45(m, 1H)

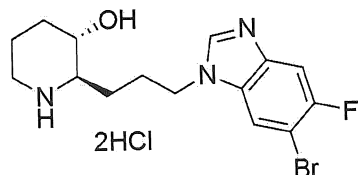
Ví dụ 32: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-clo-2,5-diflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H -NMR (500 MHz, MeOD): δ 9,55 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 4,58 (td, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,76 (m, 1H)

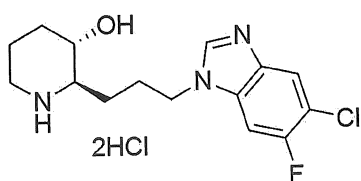
Ví dụ 33: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,55 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

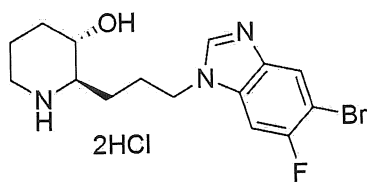
Ví dụ 34: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-clo-2,4-diflo-5-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,55 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

Ví dụ 35: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

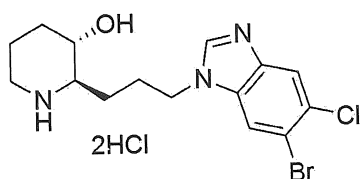


Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-2,4-diflo-5-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,58 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

Ví dụ 36: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-

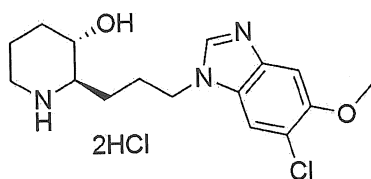
yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-2-clo-5-flo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

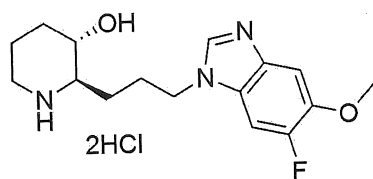
Ví dụ 37: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-clo-5-flo-2-metoxi-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,58 (t, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

Ví dụ 38: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-flo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

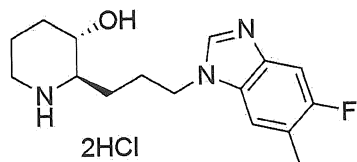


Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,5-diflo-2-metoxi-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-

nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,45 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H)

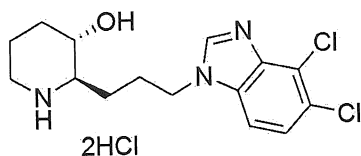
Ví dụ 39: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-flu-6-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,4-diflu-2-metyl-5-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flu-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,49 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

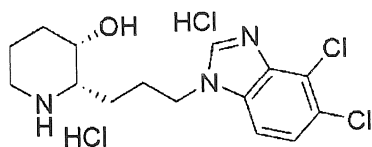
Ví dụ 40: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,2-diclo-4-flu-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flu-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,67 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

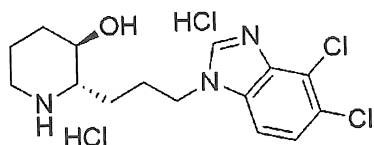
Ví dụ 41: Điều chế (2S,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ tert-butyl (2S,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat trong Bước 1-5 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,58(d, 1H), 7,97(d, 1H), 7,81(d, 1H), 4,59(m, 2H), 4,02(s, 1H), 3,27(s, 1H), 3,20(m, 1H), 3,00(t, 1H), 2,18-2,05(m, 3H), 1,94(m, 1H), 1,87(m, 1H), 1,72-1,67(m, 3H)

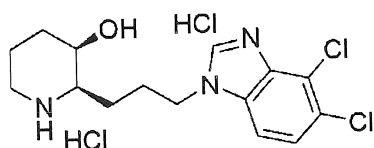
Ví dụ 42: Điều chế (2S,3R)-2-(3-(4,5-dichloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (33 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ tert-butyl (2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat trong Bước 1-5 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,64(d, 1H), 8,00(dd, 1H), 7,82(d, 1H), 4,61(m, 2H), 3,59(m, 1H), 3,27(s, 1H), 3,02-2,93(m, 2H), 2,29-2,18(m, 2H), 2,07(m, 2H), 1,99(m, 1H), 1,58(m, 2H), 1,51(m, 1H)

Ví dụ 43: Điều chế (2R,3R)-2-(3-(4,5-dichloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

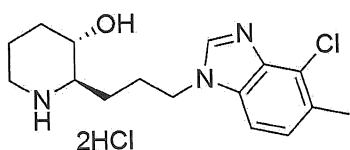


Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ tert-butyl (2R,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-

hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat trong Bước 1-5 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,66(d, 1H), 7,97(d, 1H), 7,83(d, 1H), 4,60(t, 2H), 4,01(s, 1H), 3,27(s, 1H), 3,20(t, 1H), 3,00(t, 1H), 2,20-2,05(m, 3H), 1,94(m, 1H), 1,88(m, 1H), 1,73-1,66(m, 3H)

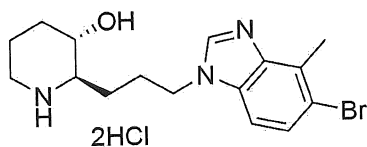
Ví dụ 44: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-clo-4-flo-1-metyl-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H -NMR (500 MHz, MeOD): δ 9,61 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

Ví dụ 45: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Bước 45-1: Điều chế tert-butyl(2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-(tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-2-(3-brompropyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (40 mg, 0,09 mmol) thu được từ Bước 1-5 của Ví dụ 1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL, 0,05 M). Sau đó, kali cacbonat (25 mg, 0,18 mmol) và 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol (18 mg, 0,09 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua

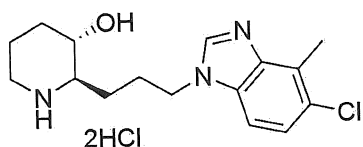
bão hòa. Lóp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: ethyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (43 mg, hiệu suất: 85%).

Bước 45-2: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Tert-butyl(2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-(tert-butylidimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (43 mg, 0,08 mmol) thu được từ Bước 45-1 được hòa tan trong một lượng nhỏ tetrahydrofuran. Sau đó, dung dịch hydro clorua dioxan 4N (2,0 mL, 0,04 M) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, được hòa tan bằng cách bổ sung một lượng nhỏ nước metanol, và sau đó được kết tinh với diethyl ete để thu được hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,37 (m, 1H)

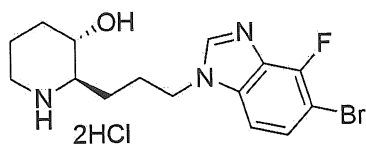
Ví dụ 46: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,53 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

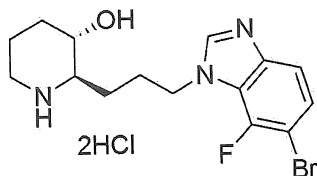
Ví dụ 47: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,47 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

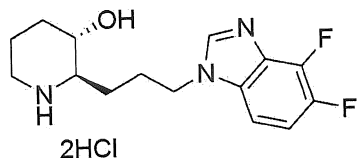
Ví dụ 48: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydrochlorua



Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 43%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-7-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,53 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 4,67 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

Ví dụ 49: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydrochlorua

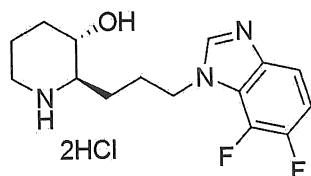


Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 39%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,58 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,33

(m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,36 (m, 1H)

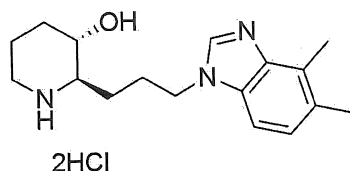
Ví dụ 50: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 41%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,94 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (d, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H)

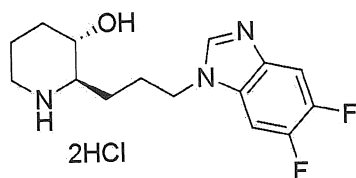
Ví dụ 51: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 86%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,48 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

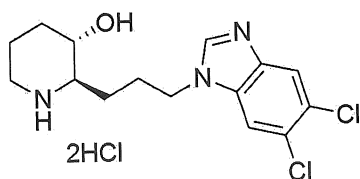
Ví dụ 52: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (32 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,58 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

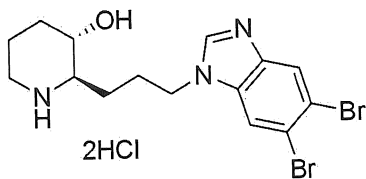
Ví dụ 53: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (37 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H)

Ví dụ 54: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

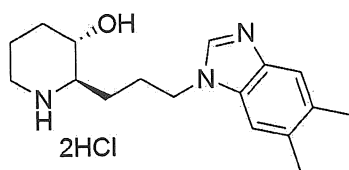


Hợp chất ở đề mục này (31 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (2, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,10(d, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,35 (m, 1H)

Ví dụ 55: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-

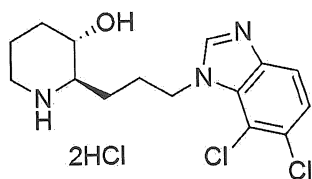
yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (36 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

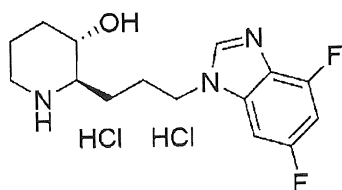
Ví dụ 56: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 30%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,43 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,76 (m, 1H)

Ví dụ 57: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

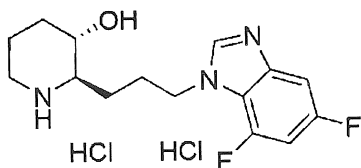


Hợp chất ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 92%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-

1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,56(s, 1H), 7,76(d, 1H), 7,39(t, 1H), 4,57(m, 2H), 3,62(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,68(m, 1H), 2,28(m, 2H), 2,12(m, 2H), 2,05(m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,55(m, 1H)

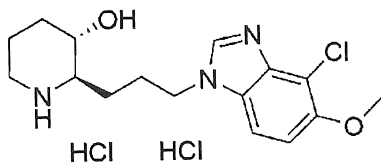
Ví dụ 58: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,7-difluo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4,6-difluo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,60(d, 1H), 7,51(d, 1H), 7,42(t, 1H), 4,66(m, 2H), 3,58(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,12(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,54(m, 1H)

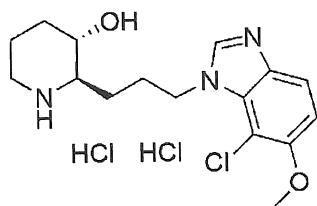
Ví dụ 59: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-clo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 7,97(d, 1H), 7,52(d, 1H), 4,59(t, 2H), 4,04(s, 3H), 3,57(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,31(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,55(m, 1H)

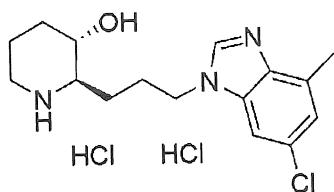
Ví dụ 60: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-clo-5-metoxyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,48(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,52(d, 1H), 4,82(m, 2H), 4,03(s, 3H), 3,62(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,14(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,55(m, 1H)

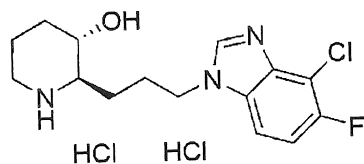
Ví dụ 61: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,59(s, 1H), 7,97(s, 1H), 7,52(s, 1H), 4,58(m, 2H), 3,59(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,67(s, 3H), 2,20(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,76(m, 2H), 1,55(m, 1H)

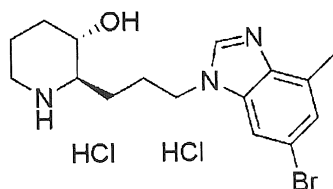
Ví dụ 62: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,54(s, 1H), 7,95(d, 1H), 7,50(d, 1H), 4,58(t, 2H), 3,56(m, 1H), 3,42(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,08(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,72(m, 2H), 1,52(m, 1H)

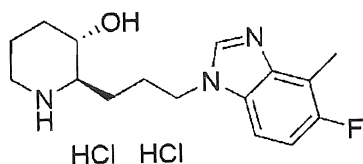
Ví dụ 63: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 93%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,58(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,66(s, 1H), 4,57(m, 2H), 3,60(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,65(s, 3H), 2,24(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,59(m, 1H)

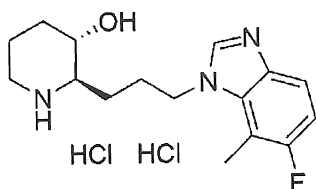
Ví dụ 64: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,62(s, 1H), 7,88(dd, 1H), 7,46(t, 1H), 4,61(m, 2H), 3,58(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,59(s, 3H), 2,25(m, 2H), 2,12(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,59(m, 1H)

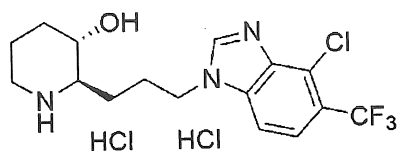
Ví dụ 65: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-flo-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 88%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-flu-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,50(s, 1H), 7,69(dd, 1H), 7,46(t, 1H), 4,76(m, 2H), 3,61(m, 1H), 3,00(m, 2H), 2,77(s, 3H), 2,25(m, 2H), 2,13(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,57(m, 1H)

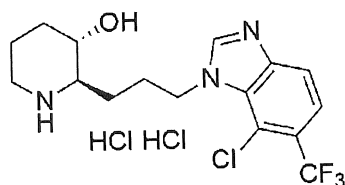
Ví dụ 66: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 95%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,65(s, 1H), 8,13(d, 1H), 8,01(d, 1H), 4,64(m, 2H), 3,61(m, 2H), 2,98(m, 2H), 2,26(m, 2H), 2,10(m, 2H), 1,98(m, 1H), 1,76(m, 2H), 1,56(m, 1H)

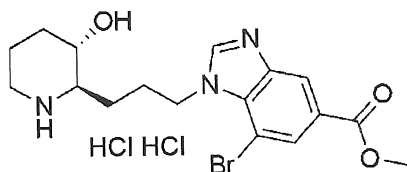
Ví dụ 67: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,59(s, 1H), 8,01(d, 1H), 7,96(d, 1H), 4,91(m, 2H), 3,61(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,27(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,56(m, 1H)

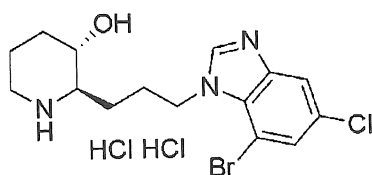
Ví dụ 68: Metyl 7-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ metyl 3-brom-4-flo-5-nitrobenzoat được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,85(s, 1H), 8,38(s, 1H), 8,27(s, 1H), 4,75(m, 2H), 3,96(s, 3H), 3,57(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,25-1,98(m, 5H), 1,72(m, 2H), 1,54(m, 1H)

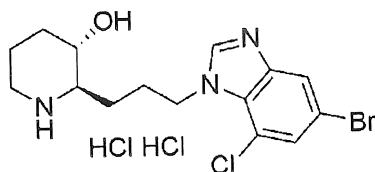
Ví dụ 69: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-5-clo-2-flo-3-nitobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,28(s, 1H), 7,87(m, 2H), 4,77(m, 2H), 3,59(m, 1H), 2,93(m, 2H), 2,18(m, 2H), 2,08(m, 2H), 2,02(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,55(m, 1H)

Ví dụ 70: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

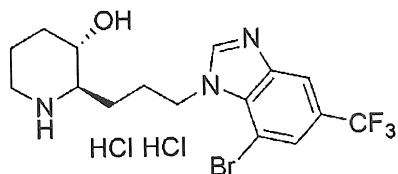


Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-brom-1-clo-2-flo-3-nitobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,35(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,84(s, 1H), 4,78(m, 2H),

3,58(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,21(m, 2H), 2,08(m, 2H), 1,99(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,53(m, 1H)

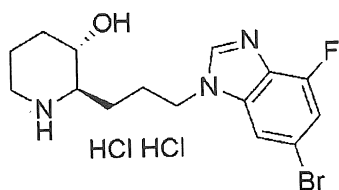
Ví dụ 71: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-brom-2-flu-3-nitro-5-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flu-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,26(s, 1H), 8,11(s, 1H), 8,02(s, 1H), 3,55(m, 1H), 2,90(m, 2H), 2,18(m, 2H), 2,05(m, 2H), 1,94(m, 1H), 1,71(m, 2H), 1,52(m, 1H)

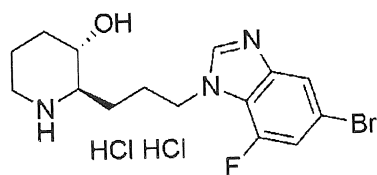
Ví dụ 72: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-4-flu-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-4-flu-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,44(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,65(d, 1H), 4,55(m, 2H), 3,65(m, 1H), 3,57(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,26(m, 2H), 2,10(m, 2H), 1,98(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,54(m, 1H)

Ví dụ 73: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-7-flu-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

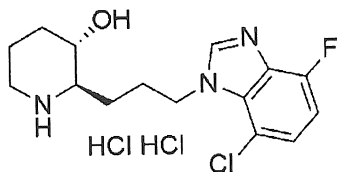


Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 92%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,69(d, 1H), 4,65(m, 2H), 3,61(m, 1H), 2,96(m, 2H), 2,15(m, 2H), 2,07(m, 2H), 1,98(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,53(m, 1H)

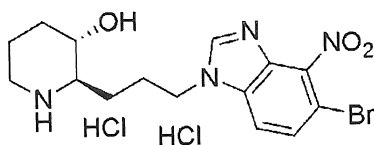
Ví dụ 74: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 45%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 7-clo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,43(s, 1H), 7,60(dd, 1H), 7,38(t, 1H), 4,82(m, 2H), 3,54(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,24(m, 2H), 2,16(m, 2H), 1,99(m, 1H), 1,72(m, 2H), 1,55(m, 1H)

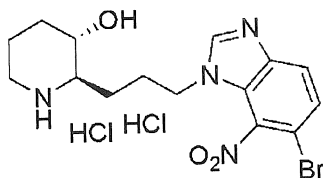
Ví dụ 75: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 90%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,81(s, 1H), 7,95(d, 1H), 7,82(d, 1H), 4,51(m, 2H), 3,53(m, 1H), 2,92(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,04(m, 3H), 1,68(m, 2H), 1,57(m, 1H)

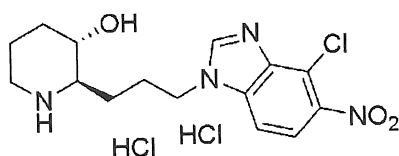
Ví dụ 76: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 87%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,51(s, 1H), 7,84(d, 1H), 7,68(d, 1H), 4,24(t, 1H), 3,52(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,00(m, 5H), 1,73(m, 1H), 1,63(m, 1H), 1,53(m, 1H)

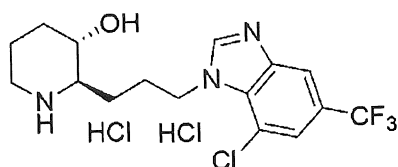
Ví dụ 77: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 92%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,76(s, 1H), 8,06(d, 1H), 7,86(d, 1H), 4,51(m, 2H), 3,66(m, 1H), 2,98(m, 2H), 2,08(m, 2H), 1,99(m, 3H), 1,74(m, 3H), 1,56(m, 1H)

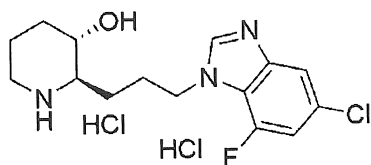
Ví dụ 78: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 87%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1-clo-2-flo-3-nitro-5-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,32(m, 1H), 8,07(d, 1H), 7,83(d, 1H), 4,78(s, 1H), 3,58(m, 1H), 3,44(m, 1H), 3,00(m, 1H), 2,93(m, 2H), 2,20-2,05(m, 4H), 2,02(m, 1H), 1,97(m, 2H), 1,52(m, 1H)

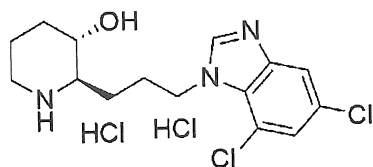
Ví dụ 79: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 88%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-1,2-diflo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,39(m, 1H), 7,71(m, 1H), 7,49(m, 1H), 4,59(m, 2H), 3,57(m, 1H), 3,44(m, 1H), 3,29(m, 1H), 2,97(m, 2H), 2,18(m, 2H), 2,07(m, 1H), 1,72(m, 2H), 1,51(m, 1H)

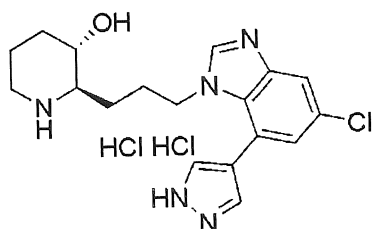
Ví dụ 80: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (7 mg, hiệu suất: 31%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ 1,5-diclo-2-flo-3-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-clo-2-flo-1-nitobenzen trong Bước 1-8 của Ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,30(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,69(s, 1H), 4,78(m, 2H), 3,69(m, 1H), 3,30(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,25(m, 2H), 2,16(m, 2H), 2,06(m, 1H), 1,78(m, 2H), 1,51(m, 1H)

Ví dụ 81: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

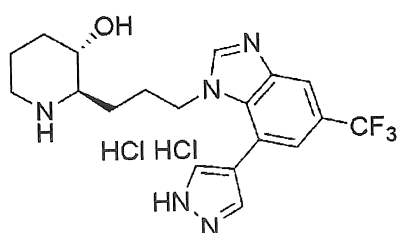


Hợp chất ở đề mục này (8 mg, hiệu suất: 14%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl

(2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,37(s, 1H), 7,97(s, 2H), 7,88(s, 1H), 7,49(s, 1H), 4,28(m, 2H), 3,44(m, 1H), 2,91(m, 1H), 2,75(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,74-1,62(m, 3H), 1,50(m, 1H), 1,36(m, 1H)

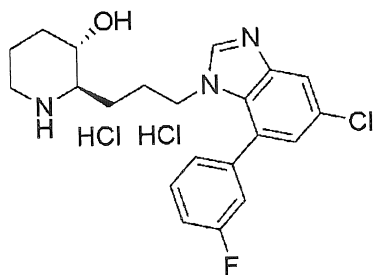
Ví dụ 82: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 15%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,06(m, 1H), 8,10(s, 1H), 7,97(s, 2H), 7,61(s, 1H), 4,26(m, 2H), 3,44(m, 1H), 3,17(m, 1H), 2,93(m, 1H), 2,76(m, 1H), 1,99(m, 2H), 1,67(m, 3H), 1,53(m, 1H), 1,49(m, 1H)

Ví dụ 83: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

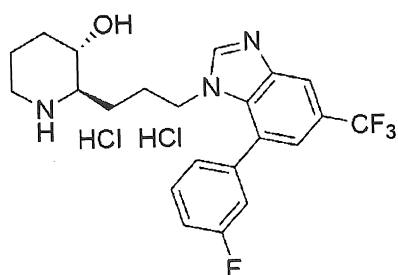


Hợp chất ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 22%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl

(2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,39(s, 1H), 7,95(d, 1H), 7,64(m, 1H), 7,62(m, 1H), 7,39(m, 2H), 7,34(m, 1H), 4,15(m, 1H), 4,05(m, 2H), 3,44(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,91(t, 1H), 2,87(s, 1H), 2,01(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,50(m, 2H), 1,33(m, 1H)

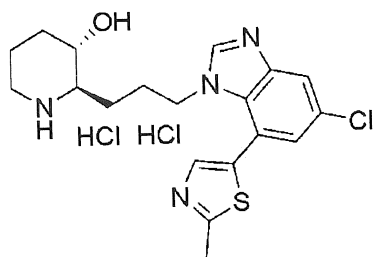
Ví dụ 84: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(3-flophenyl)-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 20%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy) piperidin-1-carboxylat trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,62(s, 1H), 8,24(m, 2H), 7,74(m, 1H), 7,64(m, 1H), 7,42(m, 3H), 4,15(m, 2H), 3,43(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,91(m, 1H), 2,74(m, 1H), 1,97(m, 2H), 1,73(m, 3H), 1,52(m, 2H), 1,33(m, 1H)

Ví dụ 85: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-metylthiazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol

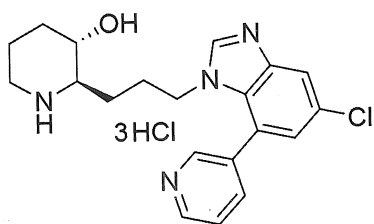


Hợp chất ở đề mục này (6 mg, hiệu suất: 12%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl

(2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-methylthiazol-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,68(s, 1H), 8,06(m, 2H), 7,71(s, 1H), 4,30(t, 2H), 3,52(m, 1H), 3,27(m, 1H), 2,95(m, 1H), 2,84(s, 3H), 2,83(s, 1H), 2,05-1,89(m, 4H), 1,88(m, 2H), 1,74(m, 2H)

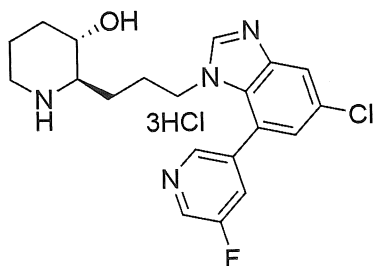
Ví dụ 86: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(pyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (8 mg, hiệu suất: 15%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit pyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 9,16(s, 1H), 9,03(s, 1H), 8,74(s, 1H), 8,18(s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,68(s, 1H), 4,10(m, 2H), 3,46(m, 1H), 3,24(m, 1H), 2,92(m, 1H), 2,78(m, 1H), 2,03(m, 1H), 1,98(m, 1H), 1,95-1,93(m, 3H), 1,52(m, 1H), 1,44(m, 2H)

Ví dụ 87: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(5-flopyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua

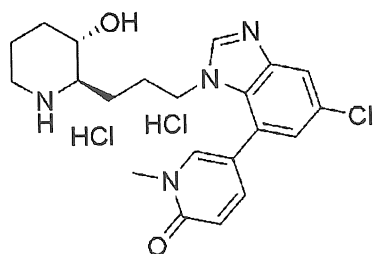


Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 16%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-

3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (5-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,70(s, 1H), 8,86-8,75(m, 2H), 8,19(m, 1H), 8,07(s, 1H), 7,67(s, 1H), 4,11(m, 2H), 3,47(m, 1H), 3,24(m, 1H), 2,93(td, 1H), 2,77(s, 1H), 2,01-2,00(m, 2H), 1,93-1,82(m, 3H), 1,73(s, 1H), 1,65(m, 1H)

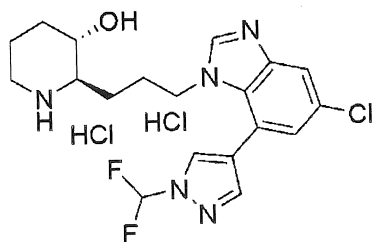
Ví dụ 88: 5-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 16%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(m, 1H), 7,98(d, 2H), 7,74(d, 1H), 7,57(s, 1H), 6,71(d, 1H), 4,32(m, 2H), 3,67(s, 3H), 3,44(s, 1H), 3,24(m, 1H), 2,88(t, 1H), 2,80(s, 1H), 2,03-1,89(m, 4H), 1,71(m, 2H), 1,49(m, 2H)

Ví dụ 89: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

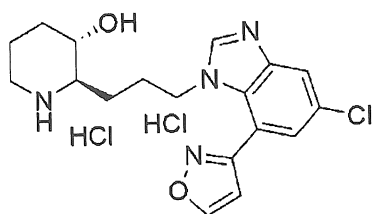


Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 14%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,46(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,94(s, H), 7,56(s, 1H), 4,28(m, 2H), 3,49(m, 1H), 3,24(m, 1H), 2,94(t, 1H), 2,89(m, 1H), 2,01(m, 2H), 1,80(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,64(m, 1H), 1,55(m, 1H)

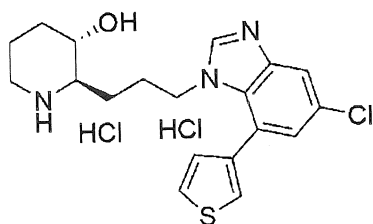
Ví dụ 90: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(isoxazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (7 mg, hiệu suất: 12%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit isoxazol-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 8,04(m, 2H), 7,92(s, 1H), 7,69(m, 1H), 4,61(m, 2H), 3,61(m, 1H), 3,02(m, 2H), 2,28(m, 2H), 2,04(m, 2H), 1,99(m, H), 1,78(m, 2H), 1,52(m, 1H)

Ví dụ 91: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

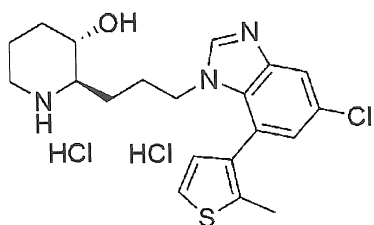


Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 31%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit thiophen-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,52 (s, 1H), 7,93(s, 1H), 7,73(d, 2H), 7,52(s, 1H), 7,36(d, 1H), 4,22(m, 2H), 3,48(m, 1H), 3,23(m, 1H), 2,93(t, 1H), 2,76(m, 1H), 2,02(m, 2H), 1,78-1,63(m, 3H), 1,62(m, 1H), 1,57(m, 1H), 1,55(m, 1H)

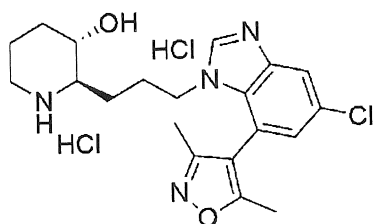
Ví dụ 92: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-metylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 25%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-metylthiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,56(s, 1H), 7,95(s, 1H), 7,47(d, 2H), 7,15(d, 1H), 4,22(m, 1H), 4,15(m, 1H), 3,50(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,91(t, 1H), 2,81(m, 1H), 2,34(d, 3H), 2,01(m, 2H), 1,99-1,96(m, 3H), 1,79(m, 1H), 1,65(m, 1H), 1,56(m, 1H)

Ví dụ 93: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

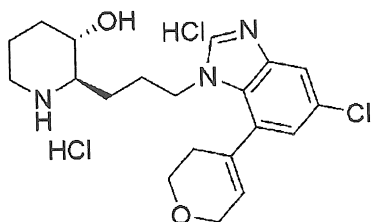


Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 24%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,58(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,71(s, 1H), 4,23(m, 2H), 3,61(m, 1H), 3,01(m, 1H), 2,97(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,18(s, 3H), 2,17-2,11(m, 3H), 2,04(m, 2H), 1,86(m, 2H), 1,71(m, 2H)

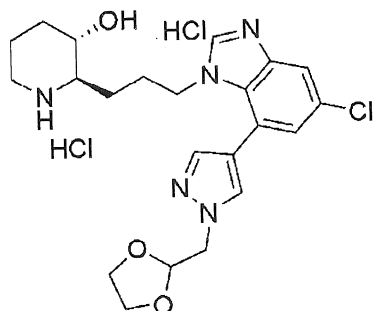
Ví dụ 94: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 27%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,60(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,51(s, 1H), 6,08(s, 1H), 4,60(t, 2H), 4,39(s, 2H), 4,03(t, 2H), 3,61(m, 1H), 2,99(m, 2H), 2,58(s, 2H), 2,12-1,96(m, 5H), 1,72(m, 2H), 1,51(m, 1H)

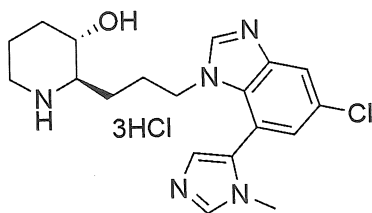
Ví dụ 95: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(1-((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 22%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,62(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,93(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,53(s, 1H), 4,43(m, 2H), 4,41(m, 2H), 3,97(m, 2H), 3,56(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,96(t, 1H), 2,96(s, 1H), 2,01(m, 1H), 1,82-1,65(m, 5H), 1,56(m, 1H), 1,51(m, 1H)

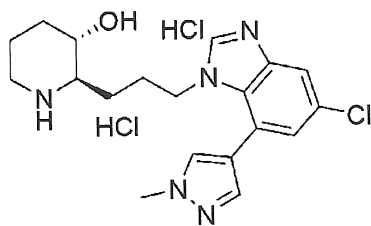
Ví dụ 96: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 29%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,20(s, 1H), 9,12(d, 1H), 8,01(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,68(s, 1H), 4,20(s, 1H), 3,94(s, 1H), 3,78(s, 3H), 3,47(m, 1H), 2,94(t, 1H), 2,89(m, 1H), 2,06(m, 1H), 1,97(m, 1H), 1,85(m, 2H), 1,83-1,74(m, 3H), 1,53(m, 2H)

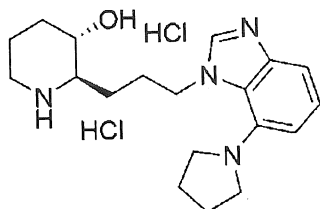
Ví dụ 97: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 25%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,30(s, 1H), 7,97(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,45(s, 1H), 4,32(m, 2H), 4,02(s, 3H), 3,24(m, 1H), 2,92(m, 1H), 2,77(m, 1H), 2,00(m, 2H), 1,71(m, 4H), 1,51(m, 1H), 1,40(m, 1H)

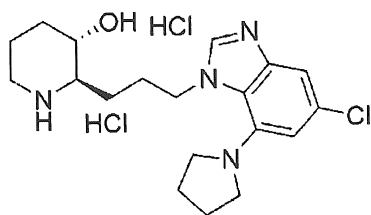
Ví dụ 98: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 20%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 18, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 18-2 của Ví dụ 18.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,44(s, 1H), 7,55(m, 3H), 4,76(t, 2H), 3,56(m, 1H), 3,20(m, 4H), 2,94(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,07(m, 5H), 2,00(m, 3H), 1,74(m, 2H), 1,53(m, 1H)

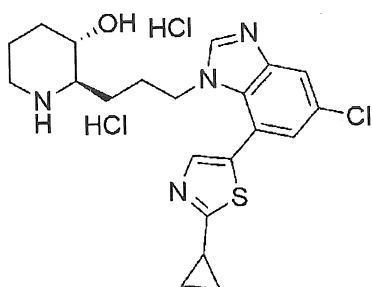
Ví dụ 99: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 21%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 18, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat trong Bước 18-2 của Ví dụ 18.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,46(s, 1H), 7,58(d, 1H), 7,47(d, 1H), 4,72(m, 2H), 3,53(m, 1H), 3,21(m, 4H), 2,94(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,11(m, 5H), 1,96(m, 2H), 1,77(m, 1H), 1,63(m, 1H), 1,52(m, 1H)

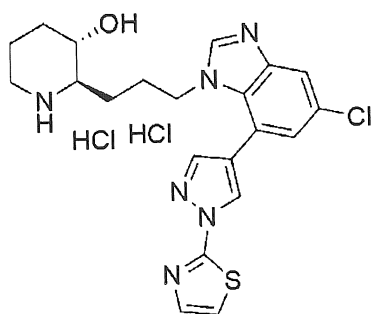
Ví dụ 100: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-xyclopropylthiazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 25%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-xyclopropylthiazol-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,51(s, 1H), 7,97(s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,70(s, 1H), 4,63(m, 2H), 3,42(m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,93(m, 1H), 2,77(m, 1H), 2,50(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,68(m, 4H), 1,50(m, 2H), 1,23(m, 2H), 1,11(m, 2H)

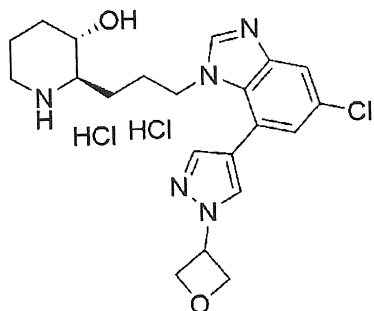
Ví dụ 101: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 30%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,41(s, 1H), 8,83(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,95(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,47(s, 1H), 4,37(m, 2H), 3,44(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,87(m, 1H), 2,78(m, 1H), 1,92(m, 2H), 1,82(m, 2H), 1,65(m, 2H), 1,43(m, 2H)

Ví dụ 102: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

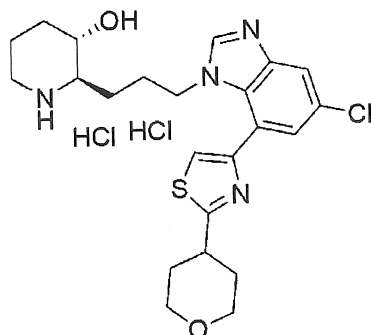


Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 23%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,58(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,54(s, 1H), 4,68(m, 1H), 4,34(m, 2H), 4,03(m, 2H), 3,50(m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,92(m, 1H),

2,85(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,78(m, 4H), 1,64(m, 1H), 1,42(m, 1H)

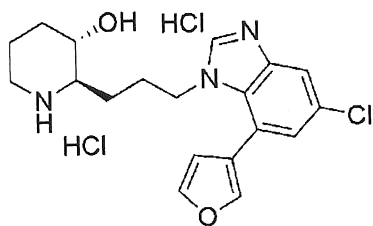
Ví dụ 103: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 18%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,63(s, 1H), 7,98(s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,21(s, 1H), 4,65(m, 2H), 3,84(m, 4H), 3,62(m, 4H), 3,48(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,94(m, 1H), 2,81(m, 1H), 1,99(m, 3H), 1,82(m, 4H), 1,54(m, 2H)

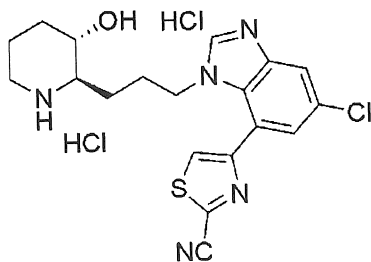
Ví dụ 104: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(furan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 15%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit furan-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,55(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,93(s, 1H), 7,69(d, 1H), 7,50(m, 1H), 7,32(m, 1H), 4,63(m, 2H), 3,61(m, 1H), 3,02(m, 1H), 2,94(m, 1H), 2,26(m, 2H), 2,09(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,78(m, 2H), 1,53(m, 1H)

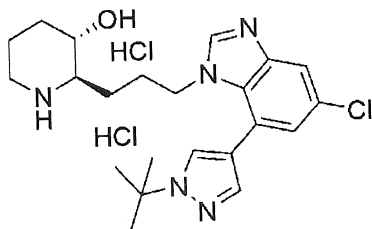
Ví dụ 105: 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)thiazol-2-carbonitril dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 20%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-xyanothiazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,54(s, 1H), 8,29(s, 1H), 8,02(s, 1H), 7,79(s, 1H), 4,57(m, 2H), 3,42(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,91(m, 1H), 2,76(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,60(m, 4H), 1,52(m, 1H), 1,41(m, 1H)

Ví dụ 106: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(1-(tert-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

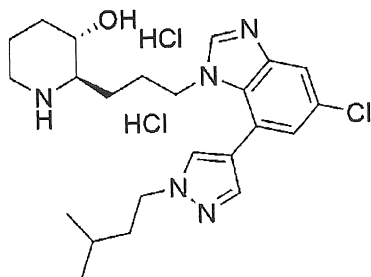


Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 18%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-(tert-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic

được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,52(s, 1H), 8,14(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,51(s, 1H), 4,36(m, 2H), 3,48(m, 1H), 3,23(m, 1H), 2,95(m, 1H), 2,82(m, 1H), 2,01(m, 2H), 1,81(m, 2H), 1,73(m, 11H), 1,53(m, 1H), 1,43(m, 1H)

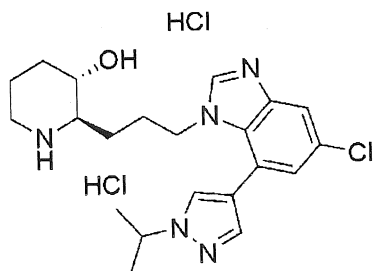
Ví dụ 107: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 25%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,47(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,78(s, 1H), 7,50(s, 1H), 4,32(m, 4H), 3,45(m, 1H), 3,23(m, 1H), 2,95(m, 1H), 2,78(m, 1H), 2,00(m, 2H), 1,87(m, 2H), 1,76(m, 2H), 1,64(m, 4H), 1,54(m, 1H), 1,42(m, 1H), 1,02(s, 6H)

Ví dụ 108: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

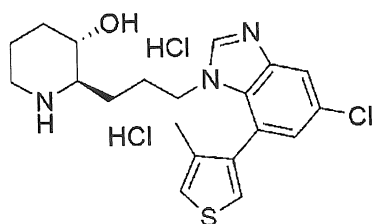


Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 21%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl

(2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,48(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,52(s, 1H), 4,70(m, 1H), 4,30(m, 2H), 3,45(m, 1H), 3,24(m, 1H), 2,93(m, 1H), 2,80(m, 1H), 1,99(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,67(m, 2H), 1,59(s, 6H), 1,53(m, 1H), 1,40(m, 1H)

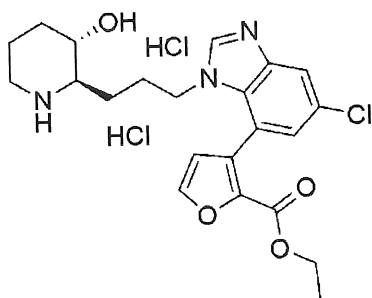
Ví dụ 109: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(4-metylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 31%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (4-metylthiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 7,95(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,48(s, 1H), 7,34(s, 1H), 4,23(m, 1H), 3,96(m, 1H), 3,51(m, 1H), 3,23(m, 1H), 2,96(m, 1H), 2,81(m, 1H), 2,06(d, 3H), 1,99(m, 2H), 1,76(m, 3H), 1,57(m, 2H), 1,42(m, 1H)

Ví dụ 110: etyl 3-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)furan-2-carboxylat dihydroclorua

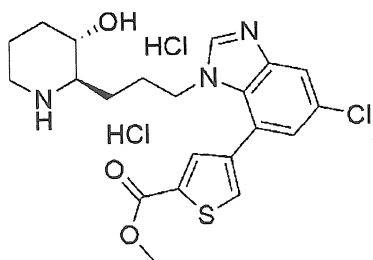


Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 21%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-

3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2-(etoxycarbonyl)furan-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,97(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,96(s, 1H), 4,29(m, 1H), 4,15(m, 3H), 3,47(m, 1H), 3,24(m, 2H), 2,94(m, 1H), 2,79(m, 1H), 1,97(m, 3H), 1,84(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,53(m, 2H), 1,08(t, 3H)

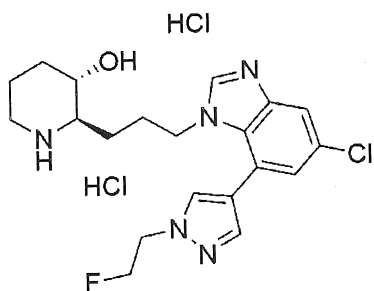
Ví dụ 111: methyl 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)thiophen-2-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 19%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (5-(metoxycarbonyl)thiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,54(s, 1H), 8,05(d, 2H), 7,97(s, 1H), 7,57(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,22(m, 2H), 3,93(s, 3H), 3,43(m, 1H), 3,22(m, 2H), 2,93(m, 1H), 2,78(m, 1H), 2,01(m, 2H), 1,78(m, 3H), 1,63(m, 1H), 1,53(m, 1H), 1,41(m, 1H)

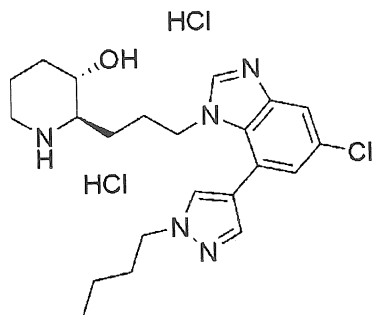
Ví dụ 112: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 29%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,91(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,53(s, 1H), 4,92(m, 1H), 4,64(m, 1H), 4,56(m, 1H), 4,32(m, 2H), 3,49(m, 1H), 3,23(m, 1H), 2,94(m, 1H), 2,80(m, 1H), 1,96(m, 3H), 1,74(m, 4H), 1,54(m, 1H), 1,47(m, 1H)

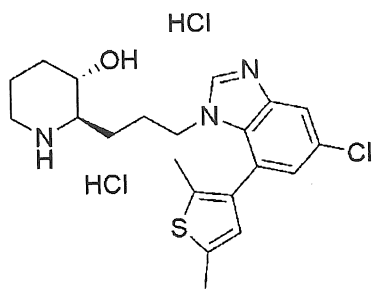
Ví dụ 113: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-(1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 34%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,43(s, 1H), 8,02(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,50(s, 1H), 4,30(m, 3H), 3,45(m, 1H), 3,36(m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,95(m, 1H), 2,78(m, 1H), 2,01(m, 4H), 1,75(m, 4H), 1,54(m, 1H), 1,42(m, 3H), 1,01(m, 3H)

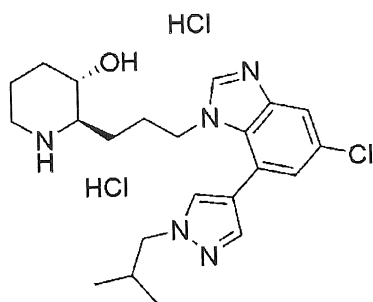
Ví dụ 114: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2,5-dimethylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 20%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (2,5-dimethylthiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,54(m, 1H), 7,92(s, 1H), 7,44(s, 1H), 6,80(s, 1H), 4,25(m, 1H), 4,09(m, 1H), 3,48(m, 1H), 3,25(m, 2H), 2,95(m, 1H), 2,80(m, 1H), 2,51(s, 3H), 2,24(d, 3H), 1,99(m, 3H), 1,80(m, 2H), 1,66(m, 3H), 1,56(m, 1H), 1,47(m, 1H)

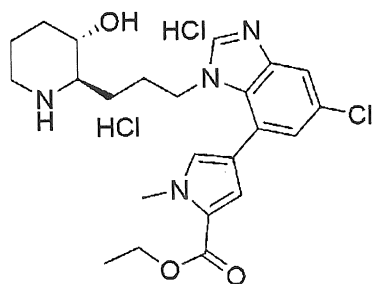
Ví dụ 115: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 27%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,50(s, 1H), 4,33(m, 2H), 4,10(m, 2H), 3,48(m, 1H), 3,23(m, 1H), 2,92(m, 1H), 2,81(m, 1H), 2,30(m, 1H), 1,99(m, 2H), 1,81(m, 2H), 1,74(m, 2H), 1,54(m, 1H), 1,44(m, 1H), 0,99(d, 6H)

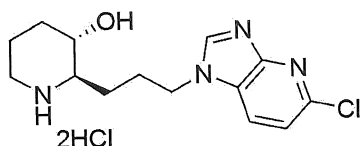
Ví dụ 116: ethyl 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 31%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat, và axit (5-(etoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrrol-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic trong Bước 20-2 của Ví dụ 20.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,50(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,49(s, 1H), 7,31(s, 1H), 7,15(s, 1H), 4,41(m, 2H), 4,32(m, 2H), 4,04(s, 3H), 3,42(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,92(m, 1H), 2,76(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,88-1,62(m, 5H), 1,52(m, 2H), 1,40(m, 3H)

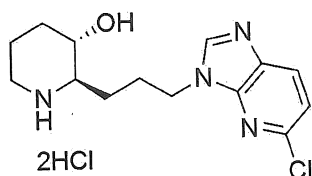
Ví dụ 117: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 35%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H -NMR (500 MHz, MeOD): δ 9,48 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

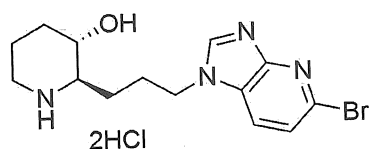
Ví dụ 118: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,50 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,73 (m, H), 1,54 (m, 1H)

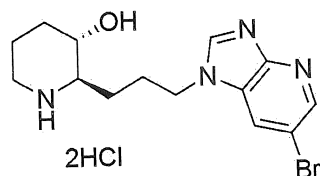
Ví dụ 119: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,54 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

Ví dụ 120: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

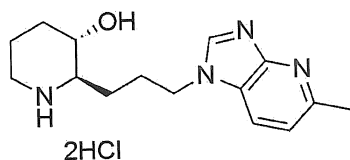


Hợp chất ở đề mục này (33 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,50 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 4,60 (t, 2H),

3,56 (t, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

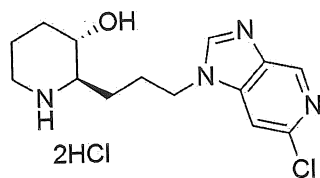
Ví dụ 121: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl) piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 49%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,55 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

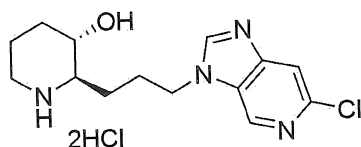
Ví dụ 122: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl) piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,30 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

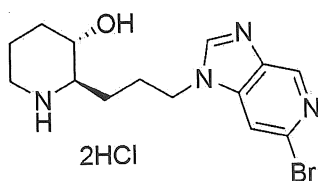
Ví dụ 123: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)propyl) piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 37%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,21 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

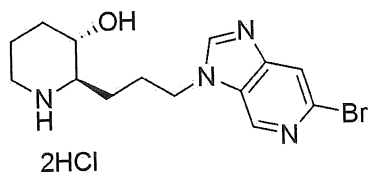
Ví dụ 124: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl) piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 35%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-3H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,43 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

Ví dụ 125: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)propyl) piperidin-3-ol dihydroclorua

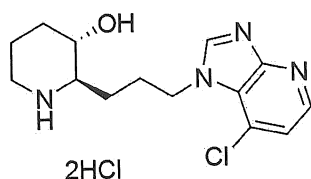


Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-3H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,18 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 1H)

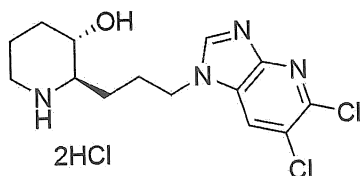
Ví dụ 126: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)

piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 32%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 7-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

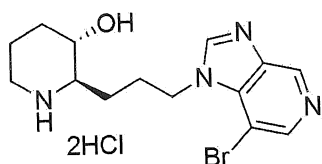
Ví dụ 127: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (35 mg, hiệu suất: 48%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-diclo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,10 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 4,50 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 1H)

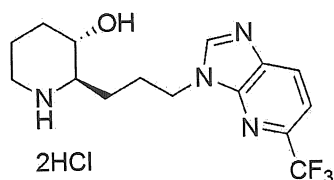
Ví dụ 128: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 35%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 7-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,66 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

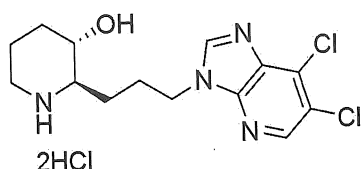
Ví dụ 129: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 45%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,71 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 4,67 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

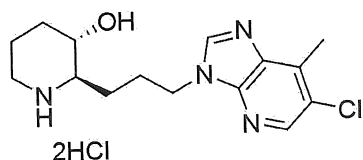
Ví dụ 130: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,55 (m, 3H)

Ví dụ 131: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

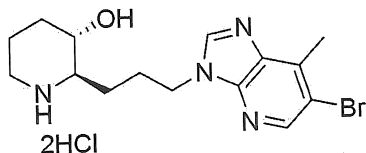


Hợp chất ở đề mục này (31 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,68 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m,

1H)

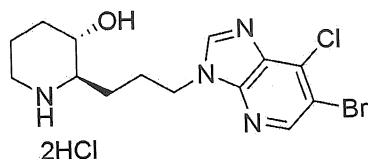
Ví dụ 132: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (35 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,74 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

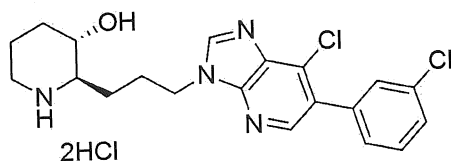
Ví dụ 133: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 78%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

Ví dụ 134: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

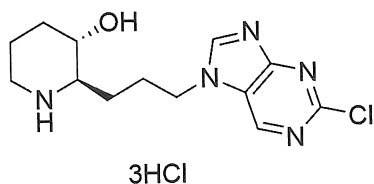


Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho

5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 4,66 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

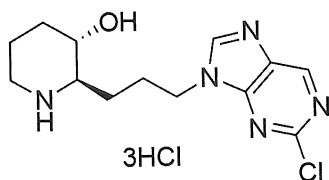
Ví dụ 135: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(2-clo-7H-purin-7-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 35%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 2-clo-7H-purin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

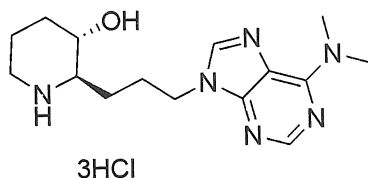
Ví dụ 136: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(2-clo-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 30%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 2-clo-9H-purin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,19 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

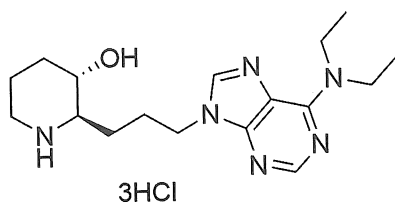
Ví dụ 137: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(dimethylamino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ N,N-dimetyl-9H-purin-6-amin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,98 (br, 2H), 3,56 (t, 1H), 3,42 (br, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,19 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,53 (m, 1H)

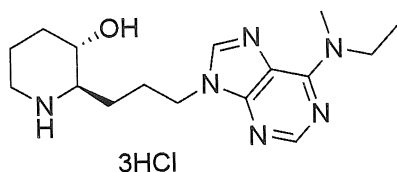
Ví dụ 138: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(diethylamino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 77%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ N,N-diethylamino-9H-purin-6-amin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,66 (br, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 6H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38 (br, 6H)

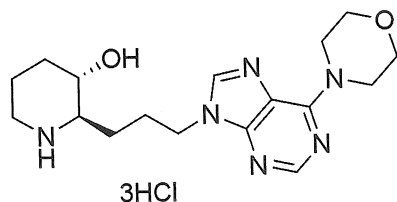
Ví dụ 139: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(etyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 78%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ N-etyl-N-metyl-9H-purin-6-amin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 4,51 (br, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,27 (m, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,19-1,99 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (t, 3H)

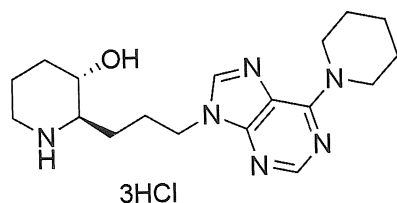
Ví dụ 140: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-morpholino-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 4-(9H-purin-6-yl)morpholin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,35 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,53 (m, 1H)

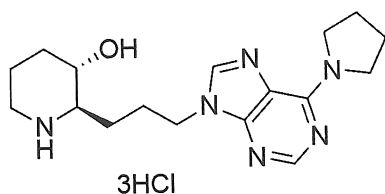
Ví dụ 141: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(piperidin-1-yl)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-(piperidin-1-yl)-9H-purin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,40 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,03 (m, 5H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 1H)

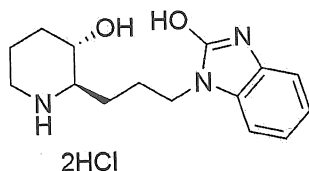
Ví dụ 142: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-(pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol trihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (29 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-(pyrrolidin-1-yl)-9H-purin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,33 (br, 2H), 4,37 (m, 4H), 3,75 (br, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,17 (br, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,53 (m, 1H)

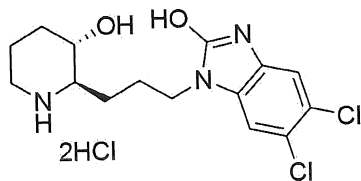
Ví dụ 143: Điều chế 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 1H-benzo[d]imidazol-2-ol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,16 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 3,96 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,00 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 1,51 (m, 1H)

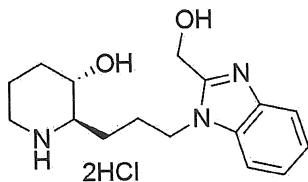
Ví dụ 144: Điều chế 5,6-diclo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-ol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,38 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 7H), 1,67 (m, 5H)

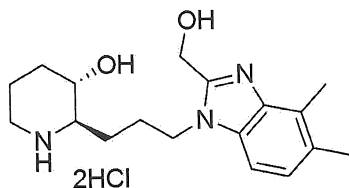
Ví dụ 145: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho 5-brom-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,99 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,51 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

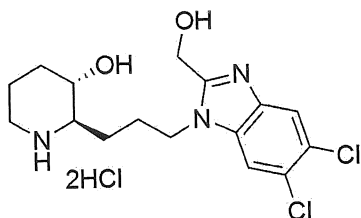
Ví dụ 146: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(2-(hydroxymethyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (31 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ (4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,67 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

Ví dụ 147: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

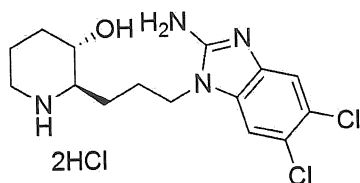


Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 45, ngoại trừ (5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,35 (m, 1H)

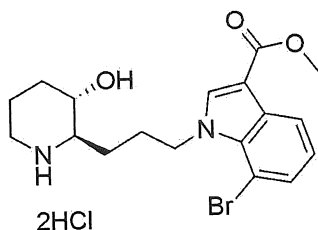
Ví dụ 148: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(2-amino-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-amin được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,84 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,54 (m, 1H)

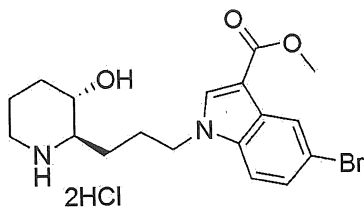
Ví dụ 149: Điều chế methyl 7-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ methyl 7-brom-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,13 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,00 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 1H)

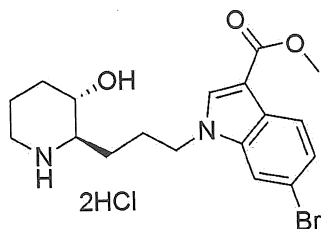
Ví dụ 150: Điều chế methyl 5-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (29 mg, hiệu suất: 73%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ methyl 5-brom-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5-brom-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,90 (m, 2H), 1,99 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,52 (m, 2H)

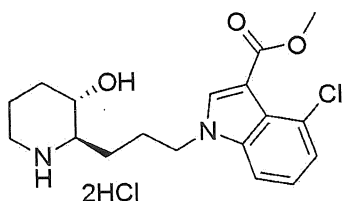
Ví dụ 151: Điều chế methyl 6-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 77%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ methyl 6-brom-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5-brom-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,67 (m, 1H), 1,53 (m, 2H)

Ví dụ 152: Điều chế methyl 4-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua

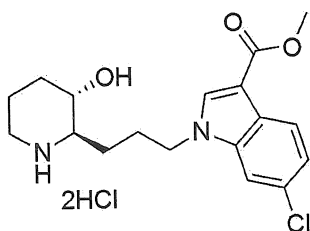


Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ methyl 4-clo-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5-brom-4-

metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,07 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,00 (m, 5H), 1,67 (m, 1H), 1,52 (m, 2H)

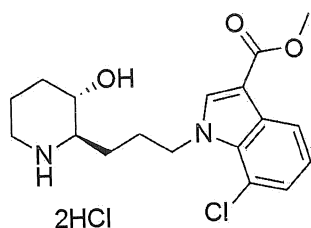
Ví dụ 153: Điều chế methyl 6-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (21 mg, hiệu suất: 73%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ methyl 6-clo-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,19 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (m, 2H)

Ví dụ 154: Điều chế methyl 7-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua

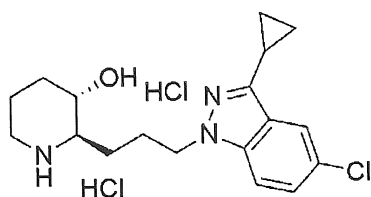


Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 77%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ methyl 7-clo-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,07 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

Ví dụ 155: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-xyclopropyl-1H-indazol-1-

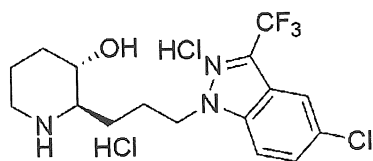
yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 65%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-chloro-3-cyclopropyl-1H-indazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7,93(s, 1H), 7,47(s, 2H), 4,35(m, 2H), 3,51(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,92(m, 2H), 2,22(m, 1H), 2,10-1,91(m, 4H), 1,68(m, 1H), 1,51(m, 2H), 1,04(m, 2H), 0,97(m, 2H)

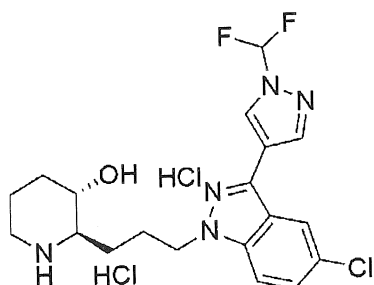
Ví dụ 156: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-chloro-3-(triflometyl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 31%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-chloro-3-(triflometyl)-1H-indazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 7,96(s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,65(d, 1H), 4,57(m, 2H), 3,52(m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,92(m, 2H), 2,20(m, 1H), 2,12(m, 1H), 2,00(m, 3H), 1,68(m, 1H), 1,62(m, 1H), 1,50(m, 1H)

Ví dụ 157: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-chloro-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

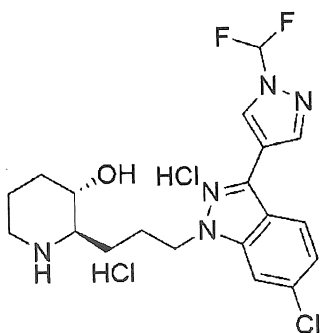


Hợp chất ở đề mục này (16 mg, hiệu suất: 29%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 45, ngoại trừ 5-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,69(s, 1H), 8,27(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,65(d, 1H), 7,44(d, 1H), 4,52(m, 2H), 3,50(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,90(m, 2H), 2,21(m, 1H), 2,12(m, 1H), 2,07(m, 3H), 1,66(m, 2H), 1,50(m, 1H)

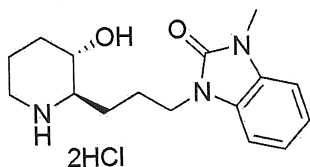
Ví dụ 158: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 30%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 6-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,66(s, 1H), 8,27(s, 1H), 7,99(d, 1H), 7,70(s, 1H), 7,23(d, 1H), 4,51(m, 2H), 3,50(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,92(m, 2H), 2,18(m, 1H), 2,10(m, 1H), 2,07(m, 3H), 1,66(m, 2H), 1,55(m, 1H)

Ví dụ 159: Điều chế 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on dihydroclorua

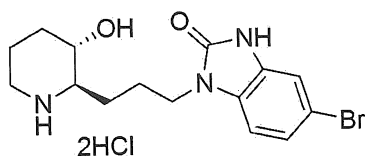


Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 69%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

^1H -NMR (500 MHz, MeOD): δ 7,16 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,52 (m, 1H)

Ví dụ 160: Điều chế 5-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-

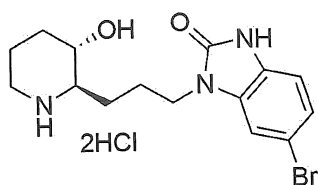
benzo[d]imidazol-2(3H)-on dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 42%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-brom-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,37 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (m, 1H)

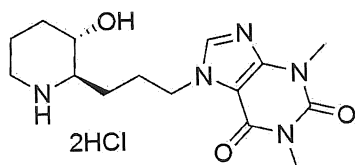
Ví dụ 161: Điều chế 6-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 5-brom-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,23 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 5H), 1,66 (m, 2H), 1,53 (m, 1H)

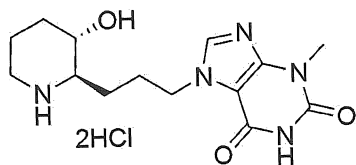
Ví dụ 162: Điều chế 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (21 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 1,3-dimetyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,15 (s, 1H), 4,40 (br, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,26 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,00 (m, 5H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)

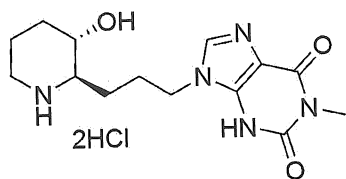
Ví dụ 163: Điều chế 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (21 mg, hiệu suất: 72%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,95 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 1,95 (m, 5H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 2H)

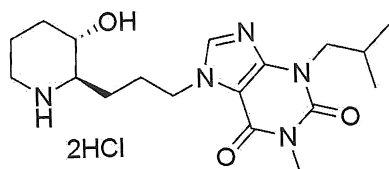
Ví dụ 164: Điều chế 9-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,9H)-dion dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 1-metyl-3,9-dihydro-1H-purin-2,6-dion được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,89 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,99 (m, 5H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (m, 2H)

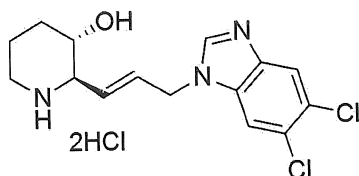
Ví dụ 165: Điều chế 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-isobutyl-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 70%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 45, ngoại trừ 3-isobutyl-1-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion được sử dụng thay cho 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 45-1 của Ví dụ 45.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,95 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,04 (m, 5H), 1,69 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,94 (m, 8H)

Ví dụ 166: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Bước 166-1: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-((E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Metylen clorua (47 mL, 0,12 M) và oxalyl clorua (1,0 mL, 11,6 mmol) được bổ sung vào bình được nạp nitơ và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống -78°C . Dimetylsulfoxit (1,7 mL, 23,2 mmol) sau đó được thêm vào ở cùng nhiệt độ và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (2,0 g, 5,8 mmol) được hòa tan trong một lượng nhỏ metylen clorua và được thêm từ từ. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, trietylamin (3,3 mL, 23,2 mmol) được bổ sung và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng từ nhiệt độ -78°C đến nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được hòa tan trong metylen clorua (47 mL, 0,12 M). Sau đó, (carboxymetylen)triphenylphosphoran (4,0 g, 11,6 mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 4: 1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,1 g, hiệu suất: 89%).

Bước 166-2: Điều chế axit (E)-3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)acrylic

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-((E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-

yl)piperidin-1-carboxylat (3,0 g, 7,2 mmol) thu được từ Bước 166-1 được hòa tan trong metanol (20 mL, 0,36 mmol). Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 2N (10 mL) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N, được axit hóa, được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế.

Bước 166-3: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-hydroxyprop-en-1-yl) piperidin-1-carboxylat

Axit (E)-3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)acrylic (1,6 g, 4,0 mmol) thu được từ Bước 166-2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 mL, 0,08 M), và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, dung dịch lithi nhôm hydrua (1,6 mL, 4,0 mmol) được thêm từ từ vào đó, được cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Một lượng nhỏ nước được bổ sung để hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,3 g, hiệu suất: 85%).

Bước 166-4: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-2-((E)-3-bromprop-1-en-1-yl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-hydroxyprop-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,27 mmol) thu được từ Bước 166-3 được bổ sung vào metylen clorua (10 mL, 0,03 M). Dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, và sau đó triphenylphosphin (106 g, 0,40 mmol) và tetrabrommetan (134 mg, 0,40 mmol) được bổ sung liên tục ở cùng nhiệt độ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (89 mg, hiệu suất: 76%).

Bước 166-5: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat

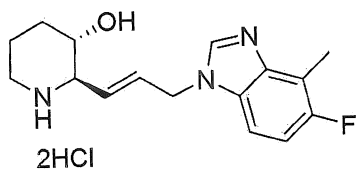
Tert-butyl (2R,3S)-2-((E)-3-bromprop-1-en-1-yl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy) piperidin-1-carboxylat (83 mg, 0,19 mmol) thu được từ Bước 166-4 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (3 mL, 0,06 M). Kali cacbonat (53 mg, 0,38 mmol) và 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol (35 mg, 0,19 mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lóp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:2) để tạo ra hợp chất ở đề mục (88 g, hiệu suất: 85%).

Bước 166-6: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat (85 mg, 0,16 mmol) thu được từ Bước 166-5 được hòa tan trong một lượng nhỏ tetrahydrofuran. Sau đó, dung dịch hydro clorua dioxan 4N (5 mL, 0,03 M) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, được hòa tan bằng cách bổ sung một lượng nhỏ nước metanol và sau đó được kết tinh với diethyl ete để thu được hợp chất ở đề mục này (51 mg, hiệu suất: 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,11 (dt, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,03 (d, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (d, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,41 (m, 1H)

Ví dụ 167: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

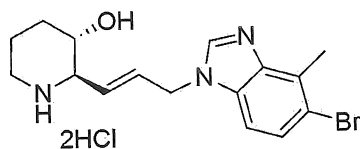


Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,45 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,25 (m,

1H), 5,98 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

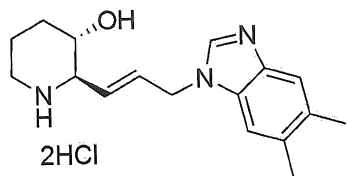
Ví dụ 168: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,38 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,97 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 1H)

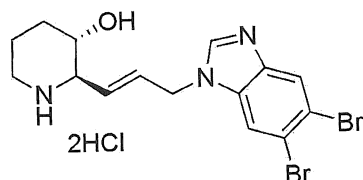
Ví dụ 169: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,64 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,09 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

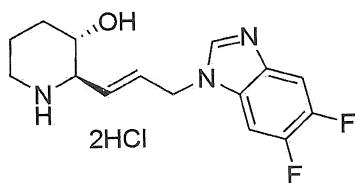
Ví dụ 170: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,21 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

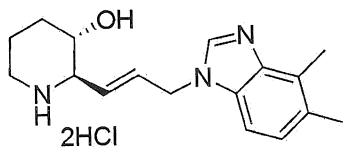
Ví dụ 171: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 86%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,76 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 3,57 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

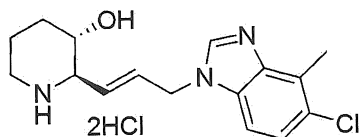
Ví dụ 172: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,42 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 1H)

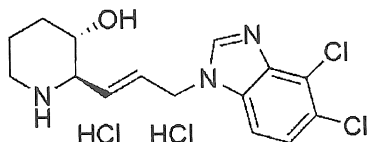
Ví dụ 173: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,50 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 1H)

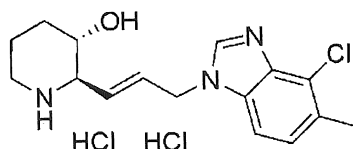
Ví dụ 174: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 89%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOD): δ 9,58(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,79(d, 1H), 6,30(m, 1H), 6,03(m, 1H), 5,25(d, 2H), 3,69(m, 1H), 3,58(m, 1H), 3,01(m, 1H), 2,11(m, 1H), 2,03(m, 1H), 1,80(m, 1H), 1,55(m, 1H)

Ví dụ 175: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

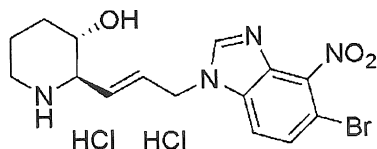


Hợp chất ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 91%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOD): δ 9,52(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,70(d, 1H), 6,25(m, 1H), 6,01(m, 1H), 5,20(d, 2H), 3,62(m, 1H), 3,49(m, 1H), 3,00(m, 1H), 2,65(s, 3H), 2,05(m, 1H),

2,00(m, 1H), 1,74(m, 1H), 1,51(m, 1H)

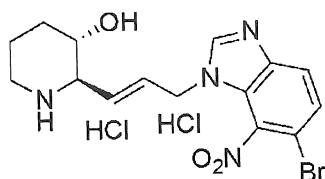
Ví dụ 176: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (9 mg, hiệu suất: 45%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,94(s, 1H), 7,93(d, 1H), 7,83(d, 1H), 6,27(m, 1H), 5,84(m, 1H), 5,20(m, 2H), 3,62(m, 2H), 3,58(m, 1H), 2,99(m, 1H), 2,11(m, 1H), 2,08(m, 1H), 1,98(m, 1H), 1,59(m, 1H)

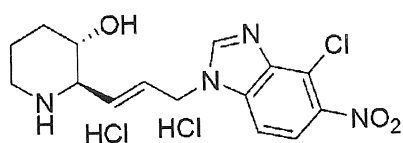
Ví dụ 177: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 51%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 8,45(s, 1H), 7,85(d, 1H), 7,69(d, 1H), 6,11(m, 1H), 5,59(m, 1H), 4,28(m, 2H), 3,62(m, 2H), 2,96(m, 1H), 2,24(m, 1H), 1,72(m, 2H), 1,58(m, 1H), 1,53(m, 1H)

Ví dụ 178: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

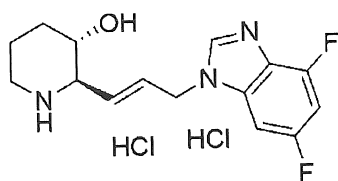


Hợp chất ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 52%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 166, ngoại trừ 4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,06(s, 1H), 8,04(m, 1H), 7,92(m, 1H), 7,87(m, 1H), 6,26(m, 1H), 5,86(m, H), 5,26(m, 2H), 3,60(m, 2H), 2,96(m, 2H), 2,07(m, 1H), 1,99(m 2H), 1,77(m, 1H), 1,51(m, 1H)

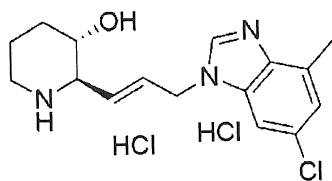
Ví dụ 179: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 62%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,22(m, 1H), 7,58(m, 1H), 7,32(m, 1H), 6,38(m, 1H), 5,99(m, 1H), 5,27(d, 1H), 3,65(m, 2H), 2,99(t, 1H), 2,19(m, 1H), 2,08(m, 2H), 1,87(m, 2H), 1,65(m, 1H)

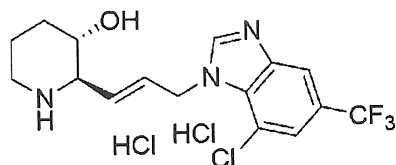
Ví dụ 180: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 58%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,53(m, 1H), 7,85(m, 1H), 7,50(m, 1H), 6,31(m, 1H), 6,01(m, 1H), 5,41(m, 1H), 3,66(m, 1H), 3,00(m, 2H), 2,64(s, 3H), 2,08(m, 3H), 1,73(m, 1H)

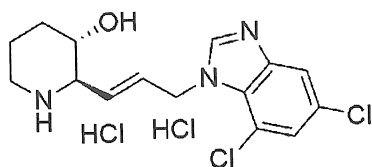
Ví dụ 181: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (19 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,51(m, 1H), 8,20(m, 1H), 7,99(m, 1H), 6,37(m, 1H), 5,89(m, 1H), 5,47(m, 2H), 3,59(m, 2H), 2,93(m, 1H), 2,08(m, 2H), 2,06(m, 1H), 1,75(m, 1H), 1,58(m, 1H), 1,51(m, 1H)

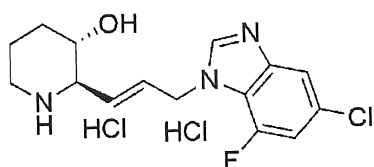
Ví dụ 182: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (22 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,04(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,36(m, 1H), 5,74(m, 1H), 5,42(m, 1H), 3,63-3,53(m, 2H), 2,99(m, 1H), 2,09(m, 1H), 2,01(m, 1H), 1,76(m, 1H), 1,59(m, 1H), 1,51(m, 1H)

Ví dụ 183: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

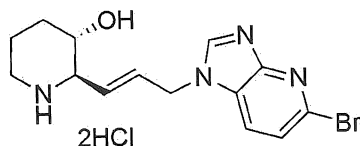


Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 72%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

^1H NMR (500MHz, MeOD): δ 9,56(s, 1H), 7,75(m, 1H), 7,47(m, 1H), 6,33(m, 1H),

6,02(m, 1H), 5,28(m, 2H), 3,66(m, 2H), 2,99(m, 1H), 2,11(m, 2H), 1,78(m, 2H), 1,55(m, 1H)

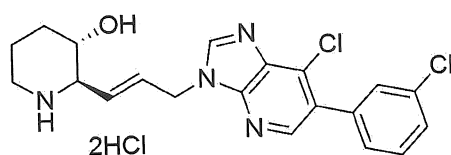
Ví dụ 184: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,37 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

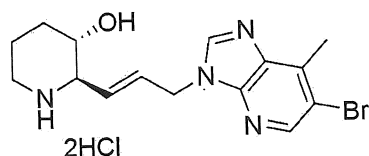
Ví dụ 185: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 41%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,26 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,53 (m, 2H)

Ví dụ 186: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

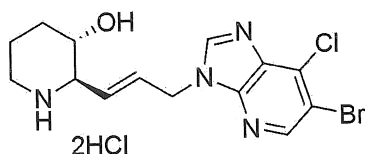


Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-

diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

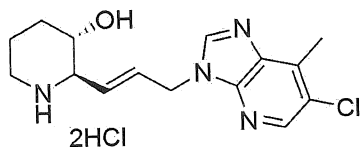
Ví dụ 187: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 45%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,58 (m, 2H), 6,24 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

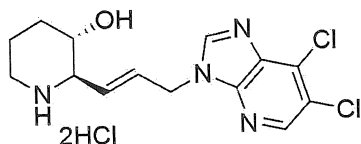
Ví dụ 188: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (32 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (m, 1H)

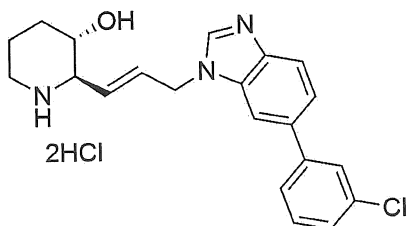
Ví dụ 189: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 60%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,98 (d, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,37 (m, 1H)

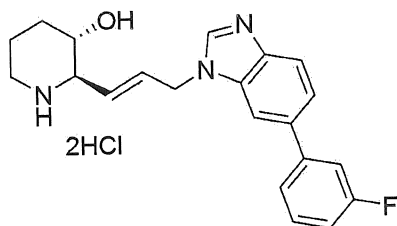
Ví dụ 190: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,32 (d, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,30 (m, 1H)

Ví dụ 191: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

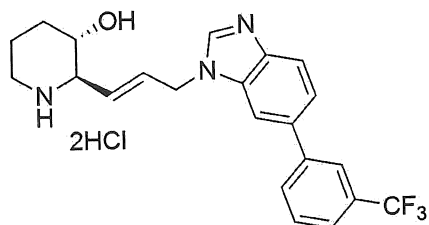


Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 42%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,35 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 3,56 (m, 3H), 2,97 (m,

1H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,55 (m, 1H)

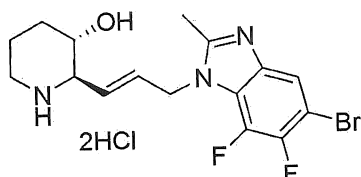
Ví dụ 192: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 9,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,34 (td, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,34 (m, 2H), 3,60 (td, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,10 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,31 (m, 1H)

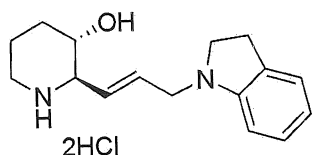
Ví dụ 193: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-6,7-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 40%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-6,7-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (m, 1H)

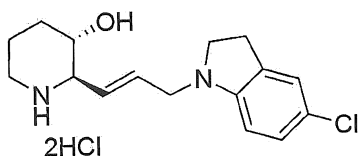
Ví dụ 194: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(indolin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ indolin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,29 (m, 4H), 6,89 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,25 (m, 5H), 2,95 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

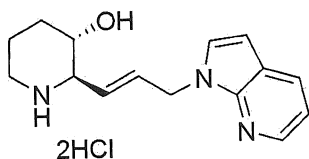
Ví dụ 195: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-cloindolin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-cloindolin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,10 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,20 (m, 5H), 2,84 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 1H)

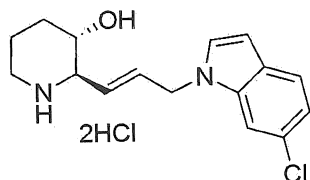
Ví dụ 196: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,21 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

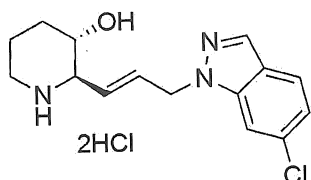
Ví dụ 197: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-1H-indol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (37 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-clo-1H-indol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,36 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 1H)

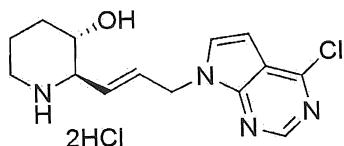
Ví dụ 198: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-1H-indazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 6-clo-1H-indazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,02 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,21 (m 2H), 3,54 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

Ví dụ 199: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua,

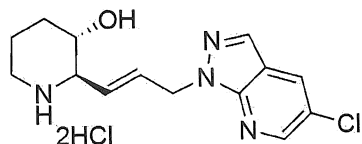


Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,18 (m,

1H), 5,53 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

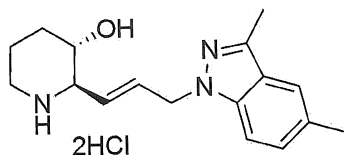
Ví dụ 200: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,52 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

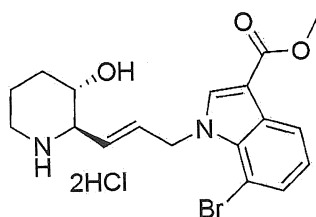
Ví dụ 201: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(3,5-dimetyl-1H-indazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 3,5-dimetyl-1H-indazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,49 (m, 1H)

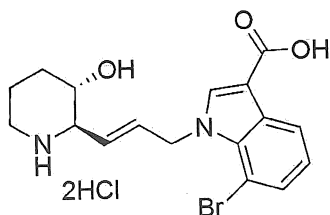
Ví dụ 202: Điều chế methyl 7-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ methyl 7-brom-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,14 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

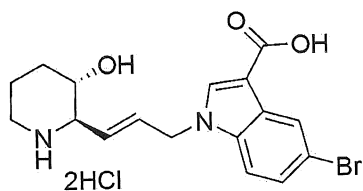
Ví dụ 203: Điều chế dihydroclorua của axit 7-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 7-brom-1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,02 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,52 (m, 1H)

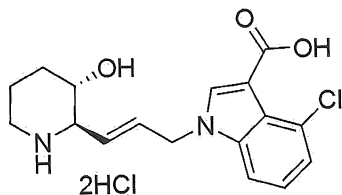
Ví dụ 204: Điều chế dihydroclorua của axit 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này (35 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 5-brom-1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,18 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H)

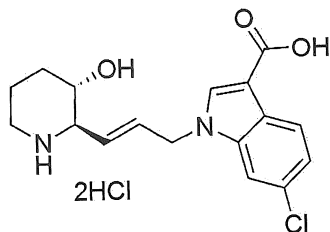
Ví dụ 205: Điều chế dihydroclorua của axit 4-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này (31 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 4-clo-1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,06 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,20 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

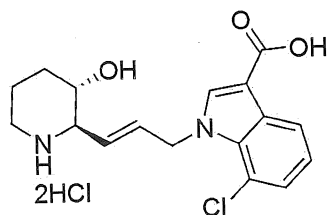
Ví dụ 206: Điều chế dihydroclorua của axit 6-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 6-clo-1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,01 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

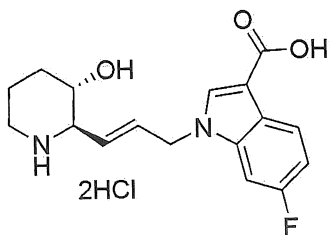
Ví dụ 207: Điều chế dihydroclorua của axit 7-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 77%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 7-clo-1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,00 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,22 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,55 (m, 1H)

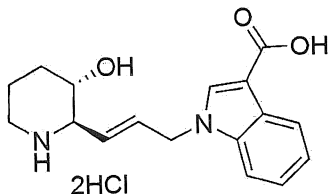
Ví dụ 208: Điều chế dihydroclorua của axit 6-flo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 6-flo-1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,99 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

Ví dụ 209: Điều chế dihydroclorua của axit 1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylic

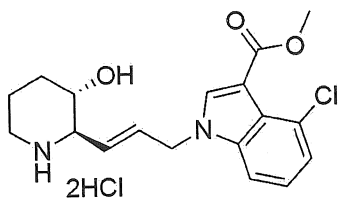


Hợp chất ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 78%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ axit 1H-indol-3-carboxylic được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,05 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,22 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,53 (m, 1H)

Ví dụ 210: Điều chế methyl 4-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-

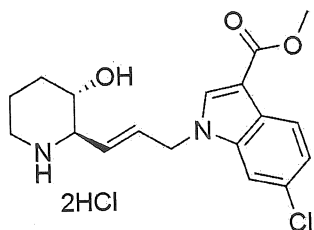
1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (18 mg, hiệu suất: 82%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ methyl 4-clo-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,05 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

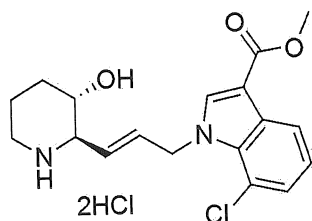
Ví dụ 211: Điều chế methyl 6-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ methyl 6-clo-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,02 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

Ví dụ 212: Điều chế methyl 7-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua

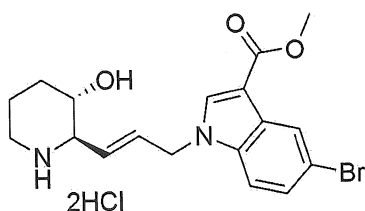


Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong

Ví dụ 166, ngoại trừ methyl 7-clo-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,08 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

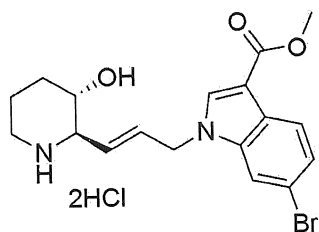
Ví dụ 213: Điều chế methyl 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ methyl 5-brom-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

Ví dụ 214: Điều chế methyl 6-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-1H-indol-3-carboxylat dihydroclorua

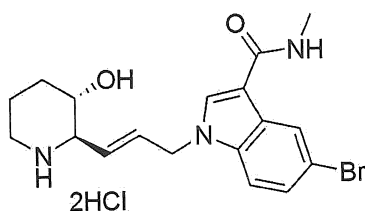


Hợp chất ở đề mục này (31 mg, hiệu suất: 83%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ methyl 6-brom-1H-indol-3-carboxylat được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,96 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

Ví dụ 215: Điều chế 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-N-

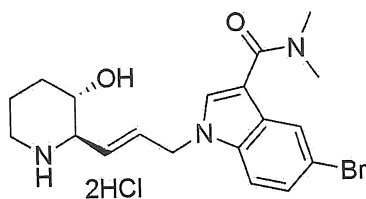
metyl-1H-indol-3-carboxamit dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (21 mg, hiệu suất: 86%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-N-metyl-1H-indol-3-carboxamit được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,25 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 1H)

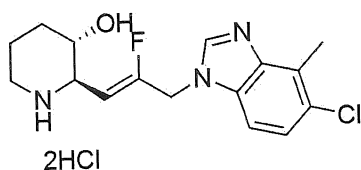
Ví dụ 216: Điều chế 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)allyl)-N,N-dimetyl-1H-indol-3-carboxamit dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (21 mg, hiệu suất: 86%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ 5-brom-N,N-dimetyl-1H-indol-3-carboxylamit được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,16 (m, 7H), 2,89 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)

Ví dụ 217: Điều chế (2R,3S)-2-((Z)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol dihydroclorua

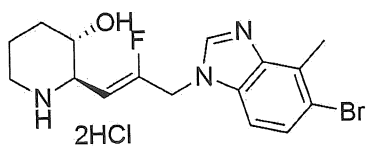


Hợp chất ở đề mục này (25 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ trietyl 2-flo-2-phosphonoaxetat được sử dụng thay cho

(carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166, và 5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,30 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,36 (t, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

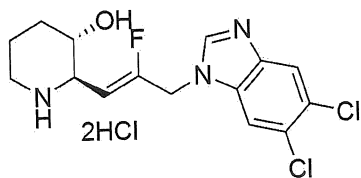
Ví dụ 218: Điều chế (2R,3S)-2-((Z)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ trietyl 2-flo-2-phosphonoaxetat được sử dụng thay cho (carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166, và 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,29 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,54 (t, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

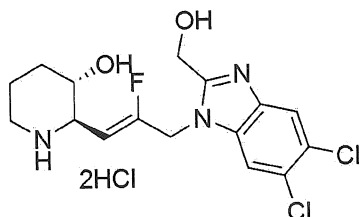
Ví dụ 219: Điều chế (2R,3S)-2-((Z)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (35 mg, hiệu suất: 84%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ trietyl 2-flo-2-phosphonoaxetat được sử dụng thay cho (carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,26 (m, 3H), 3,59 (t, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,58 (m, 1H)

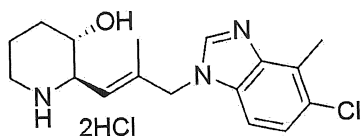
Ví dụ 220: Điều chế (2R,3S)-2-((Z)-3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 79%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ trietyl 2-flo-2-phosphonoaxetat được sử dụng thay cho (carbetoxy-metylen) triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166, và (5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,41 (m, 3H), 4,85 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,96 (t, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,63 (m, 1H)

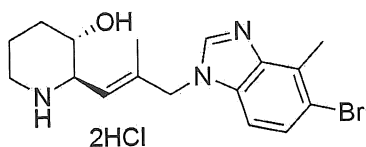
Ví dụ 221: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (27 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ (1-etoxy-carbonyl-etylidien dien) triphenylphosphoran được sử dụng thay cho (carbetoxy-metylen) triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166, và 5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,21 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,93 (m, 2H), 3,62 (t, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,57 (m, 1H)

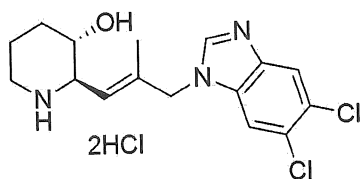
Ví dụ 222: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (34 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ (1-etoxy-carbonyl-etyliden dien)triphenylphosphoran được sử dụng thay cho (carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166, và 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,20 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,93 (m, 2H), 3,62 (t, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,56 (m, 1H)

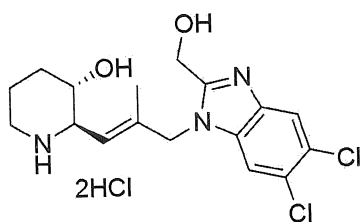
Ví dụ 223: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 78%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ (1-etoxy-carbonyl-etyliden)triphenylphosphoran được sử dụng thay cho (carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,48 (t, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,46 (m, 1H)

Ví dụ 224: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

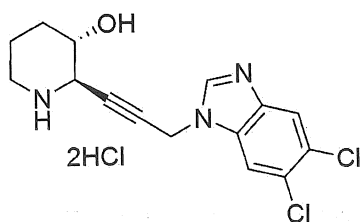


Hợp chất ở đề mục này (31 mg, hiệu suất: 78%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 166, ngoại trừ (1-etoxy-carbonyl-etyliden)triphenylphosphoran được sử dụng thay cho

(carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran trong Bước 166-1 của Ví dụ 166, và 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 166-5 của Ví dụ 166.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,79 (s, 2H), 5,03 (m, 2H), 4,89 (m, 3H), 3,70 (t, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H)

Ví dụ 225: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Bước 225-1: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Metylen clorua (47 mL, 0,12 M) và oxalyl clorua (1,0 mL, 11,6 mmol) được bổ sung vào bình được nạp nitơ và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống -78°C . Dimethylsulfoxit (1,7 mL, 23,2 mmol) sau đó được thêm vào ở cùng nhiệt độ và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (2,0 g, 5,8 mmol) được hòa tan trong một lượng nhỏ metylen clorua và được thêm từ từ. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, triethylamin (3,3 mL, 23,2 mmol) được bổ sung và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được hòa tan trong metylen clorua (47 mL, 0,12 M), và (carbetoxy-metylen)triphenylphosphoran (4,0 g, 11,6 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 4:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,1 g, hiệu suất 89% qua hai bước).

Bước 225-2: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-etoxy-3-oxoprop-1-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,2 g, 7,7 mmol) thu được từ Bước 225-1 được hòa tan trong metanol (50 mL, 0,15 M), và chất xúc tác lindlar (82 mg, 0,77 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi nối với bình cầu hydro, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế.

Bước 225-3: Điều chế axit 3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)propenoic

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-etoxy-3-oxoprop-1-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,0 g, 7,2 mmol) thu được từ Bước 225-2 được hòa tan trong metanol (20 mL, 0,36 M), và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2N (10 mL) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N, được axit hóa, được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế.

Bước 225-4: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Axit 3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)propenoic (1,6 g, 4,0 mmol) thu được từ Bước 225-3 được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 mL, 0,08 M), và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, dung dịch lithi nhôm hydrua (1,6 mL, 4,0 mmol) được thêm từ từ vào đó, được cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Một lượng nhỏ nước được bổ sung để hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,3 g, hiệu suất: 85%).

Bước 225-5: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,27 mmol) thu được từ Bước 225-4 được bổ sung vào metylen clorua (100 mL, 0,0,3 M). Dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, và sau đó triphenylphosphin (107 g, 0,41 mmol) và tetrabrommetan (135 g, 0,41 mmol) được bổ sung liên tục ở cùng nhiệt độ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (89 g, hiệu suất: 76%).

Bước 225-6: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (200 mg, 0,46 mmol) thu được từ Bước 225-5 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 mL, 0,69 M). Sau đó, kali cacbonat (127 mg, 0,92 mmol) và 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol (86 mg, 0,46 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:2) để tạo ra hợp chất ở đề mục (293 mg, hiệu suất 85%).

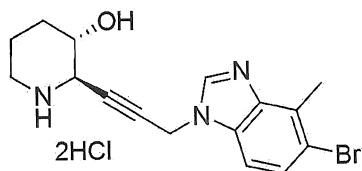
Bước 225-7: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat (293 mg, 0,54 mmol) thu được từ Bước 225-6 được hòa tan trong một lượng nhỏ tetrahydrofuran và dung dịch hydro clorua dioxan 4N (5 mL, 0,10 M) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được gia nhiệt và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, được hòa tan bằng cách bổ sung một lượng nhỏ nước metanol và sau đó được kết tinh với dietyl ete để tạo ra hợp chất ở đề mục (176 mg, hiệu suất: 82%).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,44 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,34 (s, 2H),

4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,65 (m, 2H)

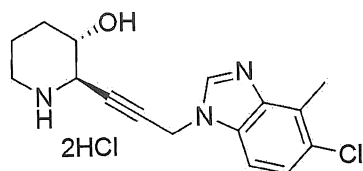
Ví dụ 226: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (42 mg, hiệu suất: 85%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 225, ngoại trừ 5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 225-6 của Ví dụ 225.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,61 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 5,57 (d, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,65 (m, 2H)

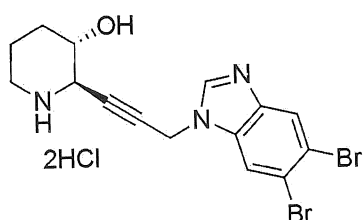
Ví dụ 227: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (35 mg, hiệu suất: 81%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 225, ngoại trừ 5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 225-6 của Ví dụ 225.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,65 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,63 (m, 2H)

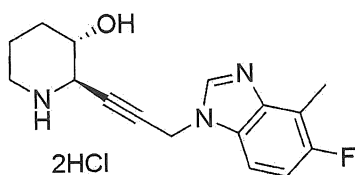
Ví dụ 228: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 80%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 225, ngoại trừ 5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 225-6 của Ví dụ 225.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 9,18 (br, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 2H)

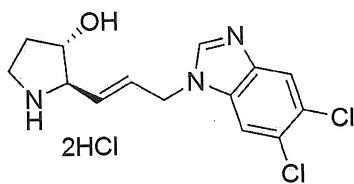
Ví dụ 229: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục này (28 mg, hiệu suất: 75%) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 225, ngoại trừ 5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol trong Bước 225-6 của Ví dụ 225.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 8,44 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,65 (m, 2H)

Ví dụ 230: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-3-ol dihydroclorua



Bước 230-1: Điều chế axit (2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic

Axit (2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (10,7 g, 46,2 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 mL, 0,46 M). Sau đó, dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, và tert-butyl)dimethylsilyl clorua (20,9 g, 138,6 mmol) và trietylamin (32,2 mL, 231,0 mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp

suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 7: 1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (14,4 g, hiệu suất: 90%).

Bước 230-2: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Axit (2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic (2,0 g, 4,3 mmol) thu được từ Bước 230-1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 mL, 0,09 M). Sau đó, dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch boran (5,2 mL, 4,7 mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Một lượng nhỏ nước metanol được bổ sung để hoàn thành phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi, dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom và hỗn hợp tạo ra được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 3:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, hiệu suất 80%).

Bước 230-3: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-((E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Metylen clorua (61 mL, 0,12 M) và oxalyl clorua (0,76 mL, 8,7 mmol) được bổ sung vào bình được nạp nitơ và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống -78°C. Sau đó, N,N-dimetylsulfoxit (1,2 mL, 17,4 mmol) được thêm vào ở cùng nhiệt độ và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(hydroxymetyl) pyrrolidin-1-carboxylat (1,4 g, 4,3 mmol) thu được từ Bước 230-2 được hòa tan trong một lượng nhỏ metylen clorua và được thêm từ từ. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, triethylamin (2,4 mL, 17,4 mmol) được bổ sung và nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được hòa tan trong metylen clorua (20 mL, 0,22 M), và (carbetoxymetylen) triphenylphosphoran (3,0 g, 8,7 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau

đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 4:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, hiệu suất: 87%).

Bước 230-4: Điều chế axit (E)-3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)acrylic

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,5 g, 3,8 mmol) thu được từ Bước 230-3 được hòa tan trong etanol (27 mL, 0,14 M), và sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2N (8 mL) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N, được axit hóa và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Các phản ứng sau đó được thực hiện mà không cần quá trình tinh chế.

Bước 230-5: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-hydroxyprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Axit (E)-3-((2R,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)acrylic (400 mg, 1,1 mmol) thu được từ Bước 230-4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL, 0,1 M), và dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, dung dịch lithi nhôm hydrua (0,43 mL, 1,1 mmol) được thêm từ từ vào đó, được cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Một lượng nhỏ nước được bổ sung để hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (328 g, hiệu suất: 85%).

Bước 230-6: Điều chế tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-hydroxyprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (177 mg, 0,49 mmol) thu được từ Bước 230-5 được bổ sung vào metylen clorua (5 mL, 0,1 M). Dung dịch phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, và sau đó dung dịch nước kali hydroxit 50% (0,05 mL, 0,49 mmol) và para-toluensulfonyl clorua (104 mg, 0,55 mmol) được bổ sung liên tục ở cùng nhiệt độ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha

loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô trên magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 mL, 0,16 M). Sau đó, kali cacbonat (53 mg, 0,38 mmol) và 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol (92 mg, 0,49 mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: ethyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (155 mg, hiệu suất: 60%).

Bước 230-7: Điều chế (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-3-ol dihydroclorua

Tert-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (43 mg, 0,08 mmol) thu được từ Bước 230-6 được hòa tan trong một lượng nhỏ tetrahydrofuran và sau đó dung dịch hydro clorua dioxan 4N (2 mL, 0,04M) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Khi phản ứng này hoàn thành, dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, được hòa tan bằng cách bổ sung một lượng nhỏ nước metanol, và sau đó được kết tinh với diethyl ete để tạo ra hợp chất ở đề mục (25 mg, hiệu suất 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,80 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,02 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 1H)

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

Để xác nhận các hoạt tính sinh học của các hợp chất được điều chế trong các ví dụ thực hiện, tính % ức chế hoặc trị số IC_{50} của các hoạt tính enzym PRS (enzyme phosphoribosylpyrophosphat synthetaza).

Cụ thể là, phần mà tương ứng với PRS trong cADN của EPRS được tách dòng phụ, và protein PRS có độ tinh khiết cao thu được được tinh chế và được sử dụng trong thử nghiệm này. Các hợp chất (1 μM) được điều chế trong các ví dụ thực hiện được bổ sung vào dung dịch đệm phản ứng (20 mM KPO_4 (pH 7,4), 6 mM MgAc, 5 mM ATP, 400 mg/mL tARN,

0,5 mM DTT, 20 mCi^[3H]prolin (1 mCi/mL)) và được để phản ứng ở nhiệt độ 37°C trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút. Phản ứng này được kết thúc bằng giấy 3M, giấy này được làm khô trước bằng cách bổ sung TCA 5%. Hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử dụng thiết bị đếm nhấp nháy chất lỏng.

% ức chế và trị số IC₅₀ của các hợp chất tương ứng được tính và được phân tích bằng cách sử dụng chương trình Microsoft Excel hoặc Sigma Plot 8.0. Các kết quả được thể hiện trong các Bảng 1 đến Bảng 3 dưới đây. Trong các Bảng từ 1 đến 3, các kết quả được chia thành A, B và C theo khoảng của trị số IC₅₀. Trường hợp mà IC₅₀ thu được bằng 100 nM hoặc nhỏ hơn được ký hiệu là "A", trường hợp trong đó IC₅₀ bằng từ 100 đến 500 nM được ký hiệu là "B", và trường hợp trong đó IC₅₀ bằng 500 nM hoặc cao hơn được ký hiệu là "C".

[Bảng 1]

Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀
1	B	21	C	41	C	61	A
2	B	22	C	42	C	62	B
3	C	23	B	43	A	63	A
4	B	24	A	44	B	64	A
5	B	25	C	45	B	65	B
6	C	26	C	46	A	66	C
7	B	27	B	47	B	67	A
8	C	28	B	48	B	68	C
9	C	29	C	49	B	69	A
10	B	30	B	50	B	70	A
11	B	31	B	51	C	71	B

12	B	32	B	52	B	72	B
13	C	33	B	53	B	73	B
14	C	34	B	54	C	74	B
15	B	35	B	55	C	75	C
16	B	36	B	56	B	76	C
17	C	37	B	57	C	77	B
18	C	38	C	58	A	78	B
19	C	39	B	59	B	79	A
20	C	40	A	60	B	80	A

[Bảng 2]

Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀
81	C	101	A	121	B	141	C
82	C	102	B	122	B	142	C
83	A	103	C	123	C	143	C
84	C	104	A	124	C	144	C
85	B	105	C	125	C	145	C
86	B	106	B	126	B	146	C
87	B	107	B	127	B	147	C
88	C	108	B	128	C	148	B

89	A	109	A	129	C	149	B
90	B	110	C	130	B	150	C
91	A	111	A	131	B	151	B
92	B	112	B	132	B	152	C
93	C	113	B	133	C	153	B
94	B	114	B	134	C	154	B
95	B	115	B	135	C	155	C
96	C	116	A	136	C	156	C
97	A	117	B	137	C	157	C
98	B	118	C	138	C	158	C
99	A	119	C	139	C	159	C
100	B	120	C	140	C	160	C

[Bảng 3]

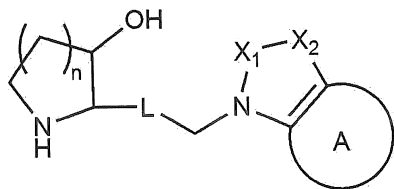
Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀	Ví dụ số	PRS IC ₅₀
161	C	181	B	201	C	221	C
162	C	182	A	202	B	222	C
163	C	183	B	203	C	223	C
164	C	184	C	204	C	224	C
165	C	185	C	205	C	225	C

166	B	186	B	206	C	226	C
167	B	187	A	207	C	227	C
168	B	188	C	208	C	228	C
169	C	189	B	209	C	229	C
170	B	190	B	210	C	230	C
171	C	191	B	211	C		
172	C	192	B	212	C		
173	B	193	C	213	C		
174	A	194	C	214	B		
175	B	195	C	215	C		
176	C	196	C	216	C		
177	C	197	C	217	C		
178	B	198	C	218	C		
179	B	199	C	219	C		
180	B	200	C	220	C		

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

[Công thức hóa học 1]



trong công thức hóa học 1,

n bằng 1 hoặc 2,

L là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}')$, hoặc $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

trong đó R' là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc halogen,

X_1 là CR_1R_2 , NR_1 , hoặc $-\text{CO}-$,

X_2 là CR_3R_4 , hoặc NR_3 ,

trong đó R_1 đến R_4 mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, hydroxy, amino, carboxy, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, hoặc pyrazolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} haloalkyl; hoặc R_1 và R_3 , cùng với nhau, liên kết với X_1 và X_2 thông qua liên kết đôi, và

A là vòng benzen, pyridin, pyrimidin, hoặc pyrimidindion,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm thế dạng vòng được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinonyl, pyridinyl, pyrrolyl, thiazolyl, và thiophenyl; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} haloalkyl; C_{1-4} haloalkoxy; halogen; $\text{di}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{amino}$; nitro; $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$; dihydropyranyl; morpholino; piperidinyl; và pyrrolidinyl; và

trong đó nhóm thế dạng vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, nhóm hóa trị một của C_{2-5} alkylen cacbonat, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, halogen, xyano, thiazolyl, và (1,3-dioxolan-2-yl)metyl.

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

trong đó, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} haloalkyl; halogen; phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen, hoặc C_{1-4} haloalkyl; pyrazolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl, thiazolyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; thiophenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl, hoặc $-COO(C_{1-4} \text{ alkyl})$; pyrrolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-5} alkyl và/hoặc $-COO(C_{1-4} \text{ alkyl})$; di($C_{1-4} \text{ alkyl}$)amino; morpholino; piperidinyl; furanyl; và pyrrolidinyl.

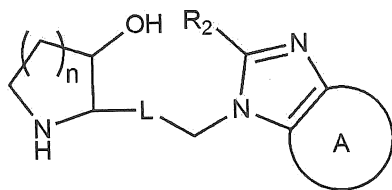
3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó L là $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CF-$, $-CH=C(CH_3)-$, hoặc $-C\equiv C-$.

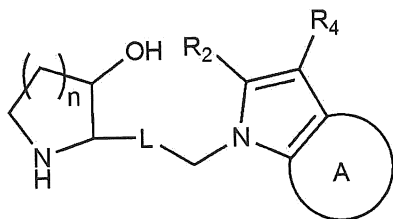
4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1 được đại diện bằng các công thức hóa học từ 1-1 đến 1-5 sau đây:

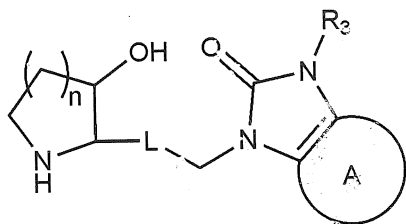
[Công thức hóa học 1-1]



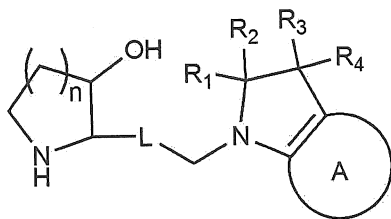
[Công thức hóa học 1-2]



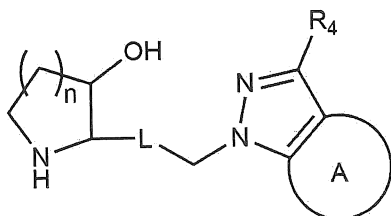
[Công thức hóa học 1-3]



[Công thức hóa học 1-4]



[Công thức hóa học 1-5]



trong các Công thức hóa học từ 1-1 đến 1-5,

n , L , R_1 đến R_4 và A là như được xác định trong điểm 1.

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

trong đó R_1 đến R_4 mỗi nhóm độc lập là hydro, metyl, hydroxymetyl, hydroxy, amino, carboxy, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, hoặc $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; hoặc R_1 và R_3 , cùng với nhau, liên kết với X_1 và X_2 thông qua liên kết đôi.

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

trong đó A là vòng benzen, pyridin, pyrimidin, hoặc pyrimidindion, và

A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isobutyl, metoxy, triflometyl, flo, clo, brom, phenyl, phenyl được thế bằng flo, phenyl được thế bằng clo, phenyl được thế bằng triflometyl, thiophenyl, thiophenyl được thế bằng metyl, thiophenyl được thế bằng $-\text{COOCH}_3$, pyrazolyl được thế bằng diflometyl, pyrazolyl được thế bằng metyl, pyrazolyl được thế bằng thiazolyl, pyrrolyl được thế bằng metyl và $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, furanyl, dimetylamino, dietylamino, metyletylamino, morpholino, piperidinyl, và pyrrolidinyl.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là benzen, và A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy; halogen; và phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C_{1-4} haloalkyl.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là pyridin, và A không được

thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl; C₁₋₄ alkoxy; halogen; và phenyl được thế bằng halogen.

9. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó A là pyrimidin, và A được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen; di(C₁₋₄ alkyl)amino; morpholino; piperidinyl; và pyrrolidinyl.

10. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó A là pyrimidindion, và A không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm C₁₋₄ alkyl.

11. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó,

trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 2) (2R,3S)-2-(3-(4-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 3) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 4) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 5) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 6) (2R,3S)-2-(3-(4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 7) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 8) (2R,3S)-2-(3-(6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 9) (2R,3S)-2-(3-(7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 10) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 11) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 12) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 13) (2R,3S)-2-(3-(6-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 14) (2R,3S)-2-(3-(5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 15) (2R,3S)-2-(3-(6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 16) (2R,3S)-2-(3-(7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 17) (2R,3S)-2-(3-(7-(trifluoromethoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 18) (2R,3S)-2-(3-(4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 19) (2R,3S)-2-(3-(4-(piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 20) (2R,3S)-2-(3-(4-(3-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 21) (2R,3S)-2-(3-(4-(3-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 22) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 23) (2R,3S)-2-(3-(6-(2-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 24) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 25) (2R,3S)-2-(3-(6-(4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 26) (2R,3S)-2-(3-(7-(2-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 27) (2R,3S)-2-(3-(7-(3-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 28) (2R,3S)-2-(3-(7-(4-fluorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 29) (2R,3S)-2-(3-(5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 30) (2R,3S)-2-(3-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 31) (2R,3S)-2-(3-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-

yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 32) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 33) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 34) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 35) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 36) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 37) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-5-metoxo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 38) (2R,3S)-2-(3-(6-flo-5-metoxo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 39) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-6-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 40) (2R,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 41) (2S,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 42) (2S,3R)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 43) (2R,3R)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 44) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 45) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 46) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 47) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 48) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 49) (2R,3S)-2-(3-(4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 50) (2R,3S)-2-(3-(6,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 51) (2R,3S)-2-(3-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 52) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 53) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 54) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 55) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 56) (2R,3S)-2-(3-(6,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 57) (2R,3S)-2-(3-(4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 58) (2R,3S)-2-(3-(5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 59) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 60) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 61) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 62) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 63) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 64) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 65) (2R,3S)-2-(3-(6-flo-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 66) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 67) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 68) metyl 7-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat,
- 69) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 70) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 71) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 72) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 73) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 74) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 75) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 76) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 77) (2R,3S)-2-(3-(4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 78) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 79) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 80) (2R,3S)-2-(3-(5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 81) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 82) (2R,3S)-2-(3-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 83) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 84) (2R,3S)-2-(3-(7-(3-flophenyl)-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 85) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-metylthiazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 86) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(pyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 87) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(5-flopyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 88) 5-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-on,
- 89) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 90) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(isoxazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 91) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 92) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-methylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 93) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 94) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 95) (2R,3S)-2-(3-(7-(1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 96) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 97) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 98) (2R,3S)-2-(3-(7-(pyrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 99) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(pyrolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 100) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-xylopropylthiazol-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 101) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 102) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]

imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

103) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

104) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(furan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

105) 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)thiazol-2-carbonitril,

106) (2R,3S)-2-(3-(7-(1-(tert-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

107) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

108) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

109) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(4-methylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

110) etyl 3-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)furan-2-carboxylat,

111) metyl 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)thiophen-2-carboxylat,

112) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

113) (2R,3S)-2-(3-(7-(1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

114) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(2,5-dimethylthiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

115) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-7-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

116) etyl 4-(5-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat,

- 117) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 118) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 119) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 120) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 121) (2R,3S)-2-(3-(5-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 122) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol.
- 123) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 124) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 125) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 126) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 127) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 128) (2R,3S)-2-(3-(7-brom-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 129) (2R,3S)-2-(3-(5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 130) (2R,3S)-2-(3-(6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 131) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 132) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 133) (2R,3S)-2-(3-(6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 134) (2R,3S)-2-(3-(7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 135) (2R,3S)-2-(3-(2-clo-7H-purin-7-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 136) (2R,3S)-2-(3-(2-clo-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 137) (2R,3S)-2-(3-(6-(dimetylamino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 138) (2R,3S)-2-(3-(6-(dietylamino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 139) (2R,3S)-2-(3-(6-(ethyl(metyl)amino)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 140) (2R,3S)-2-(3-(6-morpholino-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 141) (2R,3S)-2-(3-(6-(piperidin-1-yl)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 142) (2R,3S)-2-(3-(6-(pyrolidin-1-yl)-9H-purin-9-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 143) 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ol,
- 144) 5,6-diclo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ol,
- 145) (2R,3S)-2-(3-(2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 146) (2R,3S)-2-(3-(2-(hydroxymetyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 147) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 148) (2R,3S)-2-(3-(2-amino-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 149) metyl 7-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 150) metyl 5-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 151) metyl 6-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 152) metyl 4-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 153) metyl 6-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 154) metyl 7-clo-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-indol-3-carboxylat,
- 155) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-xyclopropyl-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,

- 156) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-(triflometyl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 157) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 158) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-1-yl)propyl)piperidin-3-ol,
- 159) 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on,
- 160) 5-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on,
- 161) 6-brom-1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on,
- 162) 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,
- 163) 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,
- 164) 9-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,9H)-dion,
- 165) 7-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propyl)-3-isobutyl-1-metyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion,
- 166) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 167) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 168) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 169) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 170) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

- 171) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 172) (2R,3S)-2-((E)-3-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 173) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 174) (2R,3S)-2-((E)-3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 175) (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 176) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 177) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 178) (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 179) (2R,3S)-2-((E)-3-(4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 180) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 181) (2R,3S)-2-((E)-3-(7-clo-5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 182) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,7-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 183) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-7-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 184) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)prop-1-en-1-yl)piperidin-3-ol,
- 185) (2R,3S)-2-((E)-3-(7-clo-6-(3-clophenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-

yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

186) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

187) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-brom-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

188) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

189) (2R,3S)-2-((E)-3-(6,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

190) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-clophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

191) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-flophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

192) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

193) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-6,7-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

194) (2R,3S)-2-((E)-3-(indolin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

195) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-cloindolin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

196) (2R,3S)-2-((E)-3-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

197) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-1H-indol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

198) (2R,3S)-2-((E)-3-(6-clo-1H-indazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

199) (2R,3S)-2-((E)-3-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

200) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

201) (2R,3S)-2-((E)-3-(3,5-dimetyl-1H-indazol-1-yl)prop-1-enyl)piperidin-3-ol,

202) metyl 7-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-

carboxylat,

203) axit 7-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

204) axit 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

205) axit 4-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

206) axit 6-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

207) axit 7-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

208) axit 6-flo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

209) axit 1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylic,

210) metyl 4-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,

211) metyl 6-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,

212) metyl 7-clo-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,

213) metyl 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,

214) metyl 6-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-1H-indol-3-carboxylat,

215) 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-N-metyl-1H-indol-3-carboxamit,

216) 5-brom-1-((E)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)alyl)-N,N-dimetyl-1H-indol-3-carboxamit,

- 217) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 218) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 219) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 220) (2R,3S)-2-((Z)-3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-floprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 221) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 222) (2R,3S)-2-((E)-3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 223) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 224) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metylprop-1-enyl)piperidin-3-ol,
- 225) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 226) (2R,3S)-2-(3-(5-brom-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 227) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 228) (2R,3S)-2-(3-(5,6-dibrom-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol,
- 229) (2R,3S)-2-(3-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-ynyl)piperidin-3-ol, và
- 230) (2R,3S)-2-((E)-3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)prop-1-enyl)pyrolidin-3-ol.

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

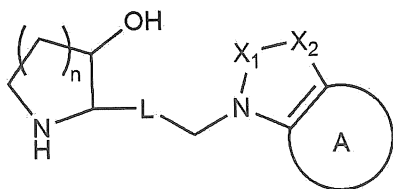
được dụng của nó để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc xơ hóa.

13. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1, phương pháp này bao gồm các bước:

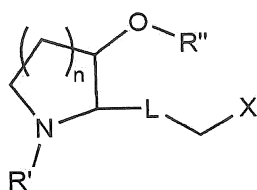
cho hợp chất có công thức hóa học 1-A phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-B khi có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-C; và

phản ứng của hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 1-C khi có mặt của axit để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1:

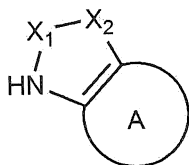
[Công thức hóa học 1]



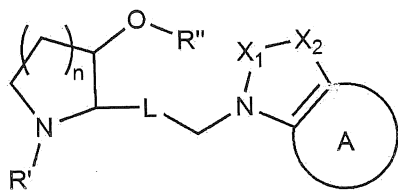
[Công thức hóa học 1-A]



[Công thức hóa học 1-B]



[Công thức hóa học 1-C]



trong các Công thức hóa học 1, 1-A, 1-B, và 1-C,

n, L, X₁, X₂ và A là như được xác định trong điểm 1,

X là halogen, và

R' và R'' mỗi nhóm độc lập là nhóm bảo vệ.

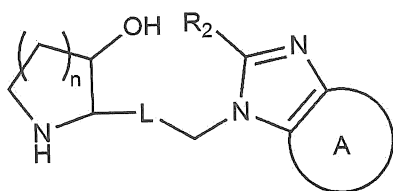
14. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-1, phương pháp này bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức hóa học 2-A phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 2-B khi có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-C;

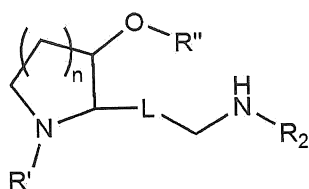
phản ứng của nhóm amin và nhóm nitro của hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 2-C để tạo thành vòng, nhờ đó điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-D; và

phản ứng của hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 2-D khi có mặt của axit để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-1:

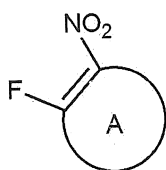
[Công thức hóa học 1-1]



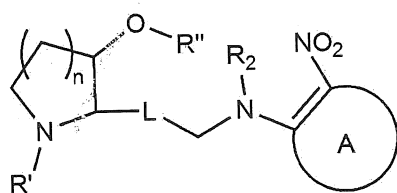
[Công thức hóa học 2-A]



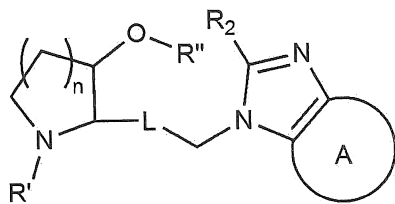
[Công thức hóa học 2-B]



[Công thức hóa học 2-C]



[Công thức hóa học 2-D]



trong các công thức hóa học 1-1, 2-A, 2-B, 2-C, và 2-D,

n , L , R_2 và A là như được xác định trong điểm 1, và

R' và R'' mỗi nhóm độc lập là nhóm bảo vệ.

15. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 3, phương pháp này bao gồm các bước:

cho hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 3-A dưới đây phản ứng với (carbetoxymetylen)triphenylphosphoran để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3-B;

hydro hóa hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 3-B dưới đây để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3-C;

thủy phân hợp chất được đại diện bằng Công thức hóa học 3-C để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3-D;

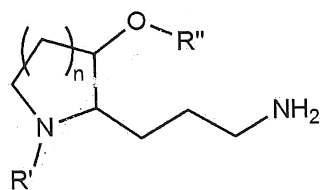
cho hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 3-D qua phản ứng khử carbonyl để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3-E;

brom hóa hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 3-E để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3-F;

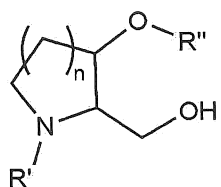
cho hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 3-F qua phản ứng azit để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3-G; và

amin hóa hợp chất được đại diện bằng công thức hóa học 3-G để điều chế hợp chất có công thức hóa học 3:

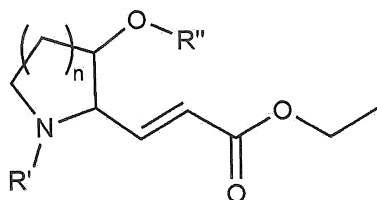
[Công thức hóa học 3]



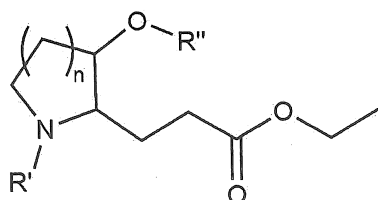
[Công thức hóa học 3-A]



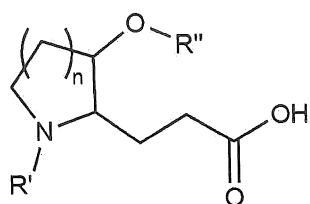
[Công thức hóa học 3-B]



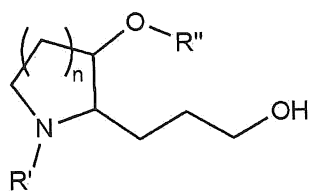
[Công thức hóa học 3-C]



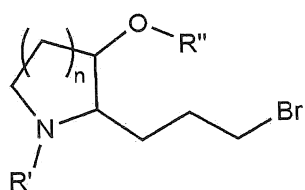
[Công thức hóa học 3-D]



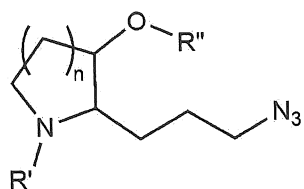
[Công thức hóa học 3-E]



[Công thức hóa học 3-F]



[Công thức hóa học 3-G]



trong các Công thức hóa học 3, 3-A, 3-B, 3-C, 3-D, 3-E, 3-F, và 3-G,

n là như được xác định trong điểm 1, và

R' và R'' mỗi nhóm độc lập là nhóm bảo vệ.