



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0038000

(51)^{2020.01} A61P 3/10; C07D 413/14; C07D 405/14; (13) B
A61K 31/496; C07D 405/12

-
- (21) 1-2021-00073 (22) 11/06/2019
(86) PCT/IB2019/054867 11/06/2019 (87) WO2019/239319 19/12/2019
(30) 62/684,696 13/06/2018 US; 62/846,944 13/05/2019 US; 62/851,206 22/05/2019 US
(45) 25/12/2023 429 (43) 25/03/2021 396
(73) PFIZER INC. (US)
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, United States of America
(72) ASPNES, Gary Erik (US); BAGLEY, Scott W. (US); CURTO, John M. (US);
EDMONDS, David James (GB); FLANAGAN, Mark E. (US); FUTATSUGI,
Kentaro (JP); GRIFFITH, David A. (US); HUARD, Kim (CA); LIAN, Yajing (CN);
LIMBERAKIS, Chris (US); LONDREGAN, Allyn T. (US); MATHIOWETZ, Alan
M. (US); PIOTROWSKI, David W. (US); RUGGERI, Roger B. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) AXIT 6-CARBOXYLIC CỦA BENZIMIDAZOL VÀ 4-AZA-, 5-AZA- VÀ 7-AZA-BENZIMIDAZOL LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ PEPTIT 1 GIỐNG GLUCAGON (GLP-1), DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ DẠNG TINH THỂ (DẠNG I) CỦA MUỐI CỦA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến axit 6-carboxylic của benzimidazol và 4-aza-, 5-aza-, và 7-aza-benzimidazol làm chất chủ vận thụ thể peptit 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1 - GLP-1) và quy trình điều chế các hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và dạng tinh thể (Dạng I) của muối của hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến axit 6-carboxylic của benzimidazol và 4-aza-, 5-aza-, và 7-aza-benzimidazol làm chất chủ vận GLP-1R, quy trình điều chế các hợp chất này, được phẩm chứa hợp chất này và dạng tinh thể (Dạng I) của muối của hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đái tháo đường là mối quan tâm sức khỏe cộng đồng chính vì mức độ phổ biến ngày càng gia tăng và các nguy cơ sức khỏe đi kèm với nó. Bệnh này được đặc trưng bởi nồng độ glucoza huyết cao do sự thiếu sót trong việc sản xuất insulin, tác dụng của insulin, hoặc cả hai. Có hai dạng đái tháo đường được nhận diện là Typ 1 và Typ 2. Đái tháo đường Typ 1 (T1D) phát triển khi hệ thống miễn dịch của cơ thể phá huỷ các tế bào beta của tuyến tụy, chỉ các tế bào trong cơ thể tạo ra hormon insulin mới điều hoà được glucoza huyết. Để sống sót, bệnh nhân mắc đái tháo đường Typ 1 phải dùng insulin bằng cách tiêm hoặc bơm. Đái tháo đường Typ 2 (thường được gọi là T2DM) thường bắt đầu với việc kháng insulin hoặc khi sản xuất insulin không đủ để duy trì lượng glucoza chấp nhận được.

Hiện tại, đang có các phương pháp dược lý khác nhau để điều trị bệnh tăng đường huyết và sau đó là bệnh T2DM (Hampp, C. et al. *Use of Antidiabetic Drugs in the U.S.*, 2003-2012, *Diabetes Care* 2014, 37, 1367-1374). Các phương pháp này có thể được nhóm thành sáu nhóm chính, mỗi nhóm tác dụng thông qua cơ chế chính khác nhau: (A) Chất lợi tiết insulin, bao gồm sulphonyl-ure (ví dụ, glipizid, glimepirid, glyburid), meglitinid (ví dụ, nateglidin, repaglinid), các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DPP-IV) (ví dụ, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin, saxagliptin), và các chất chủ vận thụ thể peptit 1 giống glucagon (glucagon-like peptide-1 receptor - GLP-1R) (ví dụ, liraglutid, albiglutid, exenatid, lixisenatid, dulaglutid, semaglutid), mà làm tăng cường sự tiết insulin bằng cách tác động lên các tế bào beta tuyến tụy. Các sulphonyl-ure và các meglitinid có hiệu lực và khả năng dung nạp hạn chế, do sự tăng trọng lượng và thường gây ra chứng giảm glucoza huyết. Các chất ức chế DPP-IV có hiệu lực hạn chế. Các chất chủ vận GLP-1R có bán trên thị trường là các peptit được dùng bằng cách tiêm dưới da. Liraglutid còn được phê chuẩn thêm để điều trị bệnh béo phì. (B) Các

biguanid (ví dụ, metformin) được cho là tác dụng chủ yếu bằng cách làm giảm sự sản xuất glucoza ở gan. Các biguanid thường gây ra các rối loạn đường tiêu hóa và chứng nhiễm axit lactic, làm việc sử dụng chúng bị hạn chế hơn nữa. (C) Các chất ức chế alpha-glucosidaza (ví dụ, acarboza) làm giảm sự hấp thu glucoza trong ruột. Các chất này thường gây ra các chứng rối loạn đường tiêu hóa. (D) Các thiazolidindion (ví dụ, pioglitazon, rosiglitazon) tác dụng lên thụ thể đặc hiệu (thụ thể hoạt hóa bởi yếu tố tăng sinh peroxisom gamma) ở các mô gan, mô cơ và mô mỡ. Các chất này điều hòa sự chuyển hóa lipid sau đó tăng cường đáp ứng của các mô này với các tác động của insulin. Việc sử dụng thường xuyên các thuốc này có thể dẫn đến sự tăng cân và có thể gây ra chứng phù và thiếu máu. (E) Insulin được sử dụng ở các trường hợp nặng hơn, hoặc ở dạng một mình nó hoặc kết hợp với các chất nêu trên, và việc sử dụng insulin thường xuyên cũng có thể dẫn đến sự tăng cân và có nguy cơ bị chứng giảm đường huyết. (F) Các chất ức chế chất đồng vận chuyển chất liên kết natri-glucoza 2 (sodium-glucoza linked transporter- SGLT2) (ví dụ, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin) ức chế sự tái hấp thu glucoza ở thận và do đó làm giảm nồng độ glucoza trong máu. Nhóm thuốc mới nổi này có thể kết hợp với chứng nhiễm toan keton và các bệnh nhiễm trùng đường niệu.

Tuy nhiên, ngoại trừ các chất chủ vận GLP-1R và các chất ức chế SGLT2, các thuốc này đều có hiệu lực hạn chế và không nhắm đến các vấn đề quan trọng nhất là sự suy giảm chức năng tế bào β và bệnh béo phì đi kèm.

Béo phì là bệnh mạn tính mà có độ phổ biến cao trong xã hội hiện đại và kết hợp với nhiều vấn đề y tế bao gồm chứng tăng huyết áp, chứng tăng cholesterol huyết, và bệnh tim mạch vành. Bệnh này cũng liên quan nhiều đến T2DM và sự kháng insulin, trong đó sự kháng insulin thường đi kèm với chứng tăng insulin huyết hoặc tăng đường huyết, hoặc cả hai. Ngoài ra, T2DM còn kết hợp với sự tăng từ hai đến bốn lần nguy cơ bị bệnh động mạch vành. Hiện tại, cách điều trị duy nhất mà loại bỏ bệnh béo phì với hiệu lực cao là phẫu thuật giảm cân, nhưng việc điều trị này rất tốn kém và nguy hiểm. Sự can thiệp dược lý thường kém hiệu lực và đi kèm với các tác dụng phụ. Do đó, có nhu cầu rõ ràng về cách can thiệp dược lý hiệu quả hơn với ít tác dụng phụ hơn và thuận tiện khi sử dụng.

Mặc dù T2DM đi kèm thông thường nhất là với chứng tăng đường huyết và kháng insulin nhưng các bệnh khác cũng đi kèm với T2DM bao gồm kháng insulin ở gan, suy

giảm dung nạp glucoza, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, chứng tăng huyết áp, tăng insulin huyết và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD).

NAFLD là biểu hiện ở gan của hội chứng chuyển hoá, và là phổ các tình trạng bệnh lý gan bao gồm chứng nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis-NASH), chứng xơ hoá, bệnh xơ gan và cuối cùng là carcinom tế bào gan. NAFLD và NASH được cho là các bệnh gan nhiễm mỡ chủ yếu do chúng chiếm tỷ trọng lớn nhất trong số các bệnh nhân có lượng lipit gan cao. Mức độ nghiêm trọng của NAFLD/NASH dựa trên cơ sở sự có mặt của lipit, sự thâm nhiễm tế bào viêm, tạo bóng tế bào gan, và mức độ xơ hoá. Mặc dù không phải tất cả các bệnh nhân mắc chứng nhiễm mỡ đều tiến triển thành NASH, nhưng phần lớn là như vậy.

GLP-1 là hormon incretin có chiều dài 30 axit amin được tiết bởi các tế bào L trong ruột đáp ứng lại việc ăn thức ăn. GLP-1 đã được thể hiện là làm kích thích sự tiết insulin theo cách thức sinh lý và phụ thuộc glucoza, làm giảm sự tiết glucagon, ức chế sự làm trống rỗng dạ dày, làm giảm sự thèm ăn, và kích thích sự tăng sinh các tế bào beta. Trong các thử nghiệm phi lâm sàng GLP-1 làm thúc đẩy khả năng tế bào beta được duy trì bằng cách kích thích sự phiên mã của các gen quan trọng đối với sự tiết insulin phụ thuộc glucoza và bằng cách thúc đẩy sự tân tạo tế bào beta (Meier, et al. *Biodrugs*. 2003; 17 (2): 93-102).

Ở đối tượng khỏe mạnh, GLP-1 đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa nồng độ glucoza trong máu sau bữa ăn bằng cách kích thích sự tiết insulin phụ thuộc glucoza bởi tuyến tụy dẫn đến sự hấp thu glucoza gia tăng ở ngoại biên. GLP-1 còn ngăn chặn sự tiết glucagon, dẫn đến giảm sự sản xuất glucoza ở gan. Ngoài ra, GLP-1 còn làm trì hoãn sự làm trống rỗng dạ dày và làm chậm sự vận động của ruột non làm trì hoãn sự hấp thu thức ăn. Ở người bị T2DM, sự tăng GLP-1 thông thường sau khi ăn không xuất hiện hoặc bị giảm Vilsboll T, et al. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

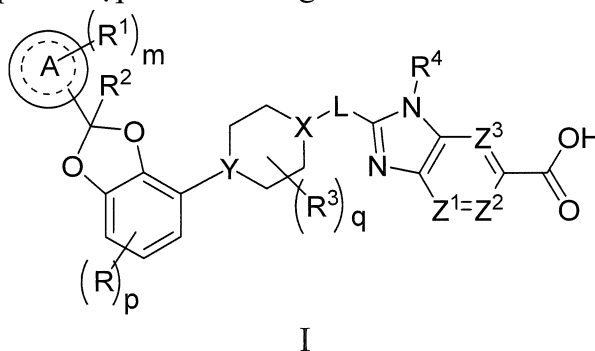
Holst (*Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) và Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) đã mô tả rằng các chất chủ vận thụ thể GLP-1, như GLP-1, liraglutid và exendin-4, có 3 hoạt tính được lý chính để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân bị T2DM bằng cách giảm glucoza lúc đói và glucoza sau ăn (fasting glucose - FPG và postprandial glucose - PPG): (i) sự tiết insulin phụ thuộc glucoza gia tăng (pha thứ nhất và thứ hai

được cải thiện), (ii) hoạt tính ngăn chặn glucagon trong điều kiện tăng đường huyết, (iii) trì hoãn tốc độ làm trống dạ dày dẫn đến chậm hấp thu glucoza thu được từ bữa ăn.

Vẫn cần tìm ra phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị mà dễ sử dụng đối với bệnh chuyển hóa tim và các bệnh kết hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R là F, Cl, hoặc -CN;

p bằng 0 hoặc 1;

Nhân A là phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

Mỗi R^1 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl, và -OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F;

R^2 là H hoặc -C₁₋₃alkyl, trong đó alkyl được thế bằng 0 đến 1 OH;

mỗi R^3 độc lập là F, -OH, -CN, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl, và -C₃₋₄xycloalkyl, hoặc 2 R^3 s có thể cùng nhau vòng hóa để tạo thành -C₃₋₄spiroxycloalkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl, xycloalkyl, hoặc spiroxycloalkyl có thể được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 3 nguyên tử F và bằng 0 đến 1 -OH;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

X-L là N-CH₂, CHCH₂, hoặc xyclopropyl;

Y là CH hoặc N;

R^4 là -C₁₋₃alkyl, -C₀₋₃alkylen-C₃₋₆xycloalkyl, -C₀₋₃alkylen- R^5 , hoặc -C₁₋₃alkylen- R^6 , trong đó alkyl này có thể được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ 0 đến 3 nguyên tử F và 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ -C₀₋₁alkylen-CN, -C₀₋₁alkylen-OR⁰, -SO₂-N(R^N)₂, -C(O)-N(R^N)₂, -N(C=O)(R^N),

và

$-N(R^N)_2$, và

trong đó alkylen và xycloalkyl này có thể độc lập được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ 0 đến 2 nguyên tử F và 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-C_{0-1}alkylen-CN$, $-C_{0-1}alkylen-OR^O$, và $-N(R^N)_2$;

R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 1 oxo ($=O$),

0 đến 1 $-CN$,

0 đến 2 nguyên tử F, và

0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$ và $-OC_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl của $C_{1-3}alkyl$ và $OC_{1-3}alkyl$ có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 $-CN$, và

0 đến 1 $-OR^O$;

R^6 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 2 halogen,

0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-OR^O$ và $-N(R^N)_2$, và

0 đến 2 $-C_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl này có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-OR^O$;

mỗi R^O độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$, trong đó $C_{1-3}alkyl$ có thể được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F;

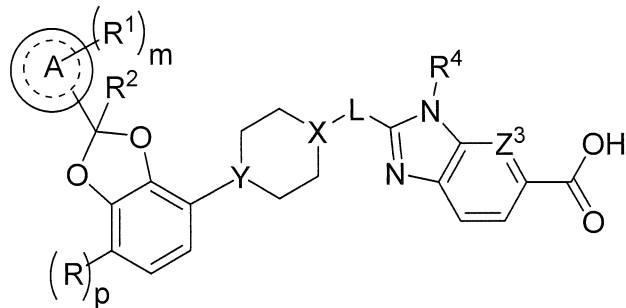
mỗi R^N độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

mỗi Z^1 , Z^2 , và Z^3 là $-CR^Z$, hoặc

một trong số Z^1 , Z^2 , và Z^3 là N và hai gốc còn lại là $-CR^Z$; và

mỗi R^Z độc lập là H, F, Cl, hoặc $-CH_3$.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R là F;

p bằng 0 hoặc 1;

Nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl, và -OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F;

R² là H hoặc CH₃;

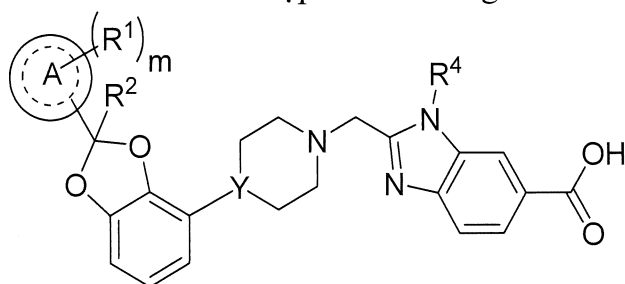
X-L là N-CH₂, hoặc xyclopropyl;

Y là CH hoặc N;

Z³ là -CR^Z hoặc N; và

R^Z là H, F, Cl, hoặc -CH₃.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức III:



III

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

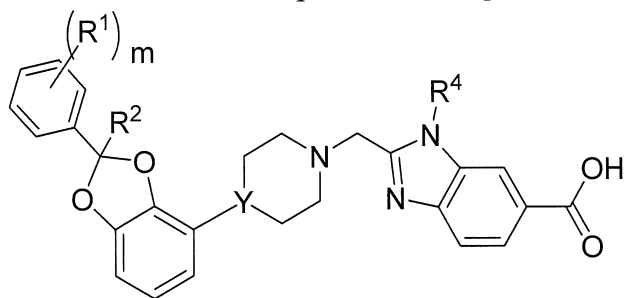
m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ F, Cl, và -CN;

R² là H hoặc CH₃; và

Y là CH hoặc N.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức IV:



IV

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

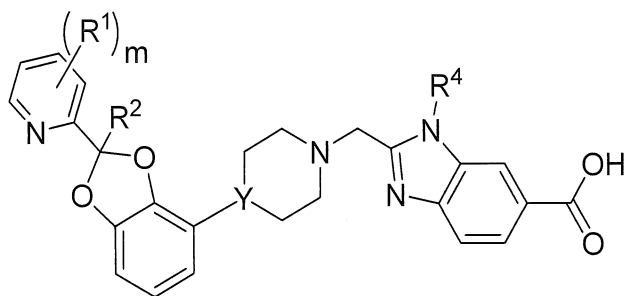
m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ F, Cl, và $-CN$;

R^2 là H hoặc CH_3 ; và

Y là CH hoặc N.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức V:



V

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

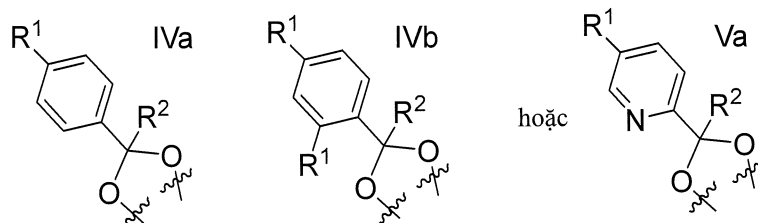
m bằng 0 hoặc 1;

R^1 là F, Cl, hoặc $-CN$;

R^2 là H hoặc CH_3 ; và

Y là CH hoặc N.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức IV hoặc công thức V, trong đó phenyl hoặc pyridinyl của Nhân A có một R^1 được thế para so với cacbon của phenyl hoặc pyridinyl này được gắn vào dioxolan để tạo ra:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^1 độc lập được chọn từ F, Cl, và $-\text{CN}$;

R^2 là H hoặc CH_3 ; và

Y là CH hoặc N.

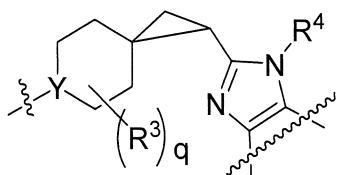
Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, hoặc II, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X-L là N-CH_2 ; và Y là CH hoặc N. Từ các phương án được mô tả trong bản mô tả này, trong trường hợp đó, X là N và L là CH_2 .

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, hoặc II, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X-L là CHCH_2 ; và Y là N. Từ các phương án được mô tả trong bản mô tả này, trong trường hợp đó, X là CH và L là CH_2 .

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, hoặc II, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X-L là CHCH_2 ; và Y là CH. Từ các phương án được mô tả trong bản mô tả này, trong trường hợp đó, X là CH và L là CH_2 .

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, hoặc II, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X-L là xyclopropyl; và Y là N.

Trong các phương án trong đó X-L là xyclopropyl, các hợp chất có công thức I, hoặc II sẽ tạo ra:



Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R^4 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{C}_{1-3}\text{alkylen-}R^5$, hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkylen-}R^6$, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức II, III, IV, hoặc V, trong đó R^4 là như được xác định đối với các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R^4 là $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó alkyl này có thể được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 1 nhân tử thế được chọn từ $-\text{C}_{0-1}\text{alkylen-OR}^0$, và $-\text{N(R}^N)_2$, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R^4 là $-(CH_2)_2OCH_3$, hoặc $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó

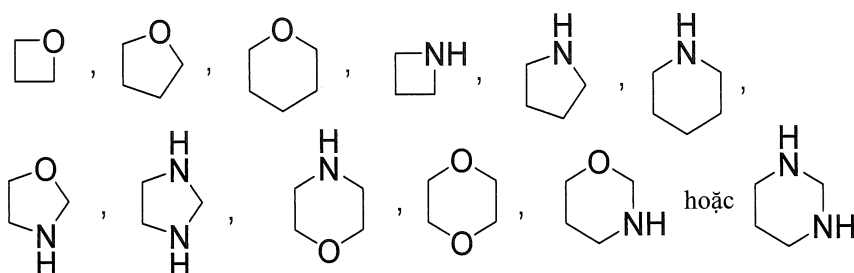
R_4 là $-CH_2-R^5$, trong đó R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 5 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 2 nguyên tử F, và

0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-OCH_3$ và $-CH_2OCH_3$;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroxycloalkyl là



trong đó heteroxycloalkyl có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép, ví dụ, thay thế hydro, độc lập được chọn từ:

0 đến 1 oxo ($O=$),

0 đến 1 $-CN$,

0 đến 2 nguyên tử F, và

0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$ và $-OC_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl của $C_{1-3}alkyl$ và $OC_{1-3}alkyl$ có thể độc lập được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

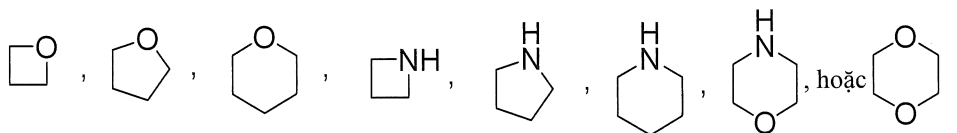
0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 $-CN$, và

0 đến 1 $-OR^0$,

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroxycloalkyl là



trong đó heteroxycloalkyl có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép, ví dụ, thay thế hydro, độc lập được chọn từ:

0 đến 1 –CN,

0 đến 2 nguyên tử F, và

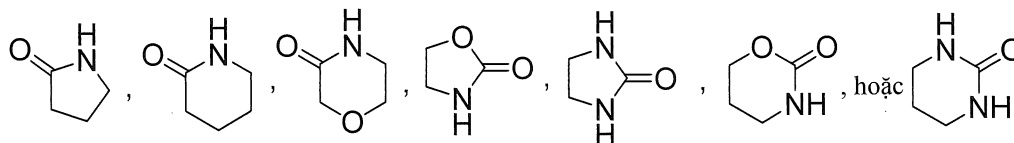
0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$ và $-OC_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl của $C_{1-3}alkyl$ và $OC_{1-3}alkyl$ có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 –CN, và

0 đến 1 $-OR^O$, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroxycloalkyl là



trong đó heteroxycloalkyl có thể được thế bằng 0 đến 1 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép, ví dụ, thay thế hydro, được chọn từ:

–CN,

nguyên tử F, và

0 đến 1 phần tử thế độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$ và $-OC_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl của $C_{1-3}alkyl$ và $OC_{1-3}alkyl$ có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

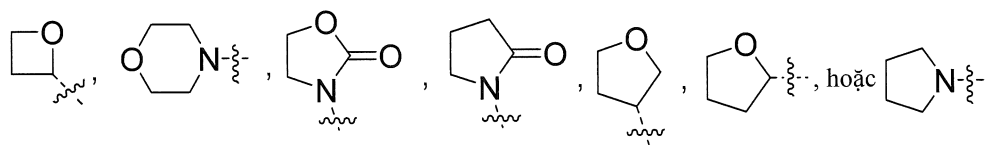
0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 –CN, và

0 đến 1 $-OR^O$,

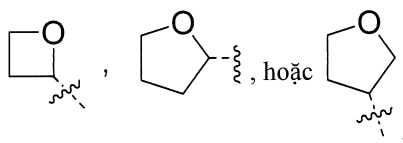
hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroxycloalkyl là



hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroxycloalkyl là



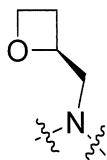
trong đó heteroxycloalkyl có thể được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 1 methyl, trong đó methyl này có thể được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroxycloalkyl là



trong đó heteroxycloalkyl là không được thế.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ và nitơ mà R^4 gắn vào tạo ra:



hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó

R_4 là $-\text{CH}_2-\text{R}^6$, trong đó R^6 là heteroaryl 5 cạnh, trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

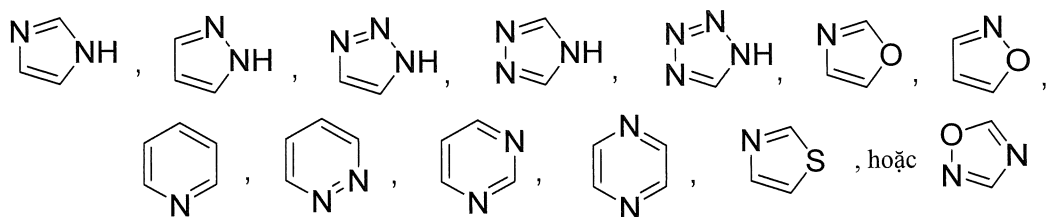
0 đến 2 halogen, trong đó halogen độc lập được chọn từ F và Cl,

0 đến 1 $-\text{OCH}_3$, và

0 đến 1 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroaryl là



trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép, ví dụ, thay thế hydro, độc lập được chọn từ:

0 đến 2 halogen, trong đó halogen độc lập được chọn từ F và Cl,

0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-\text{OR}^0$ và $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, hoặc

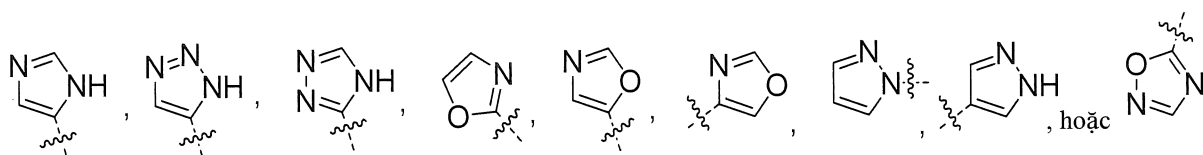
0 đến 2 -C₁₋₃alkyl, trong đó alkyl này có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 –OR⁰;

hoặc muối được dùng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroaryl là



trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép, ví dụ, thay thế hydro, độc lập được chọn từ:

0 đến 2 halogen, trong đó halogen độc lập được chọn từ F và Cl,

0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-OR^0$ và $-N(R^N)_2$, hoặc

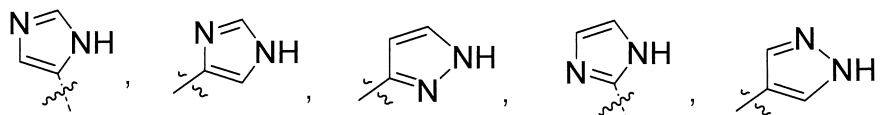
0 đến 2 -C₁₋₃alkyl, trong đó alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

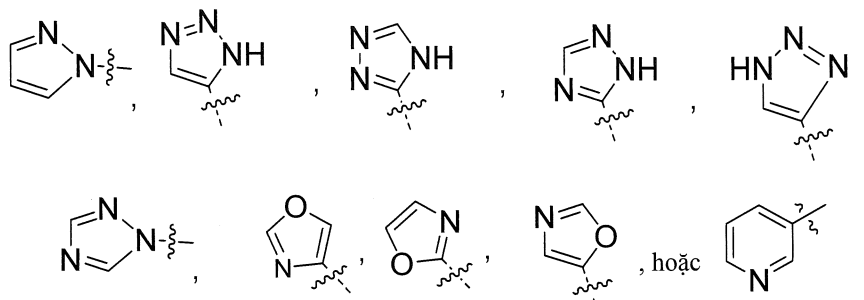
0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 –OR⁰;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroaryl là





trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 1 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép bằng $-C_{1-2}alkyl$, trong đó alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

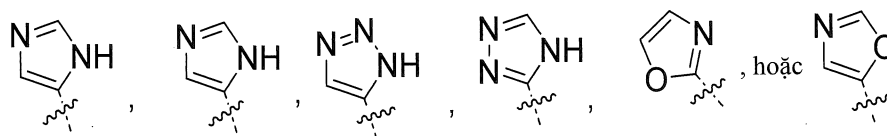
0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-OR^0$; và

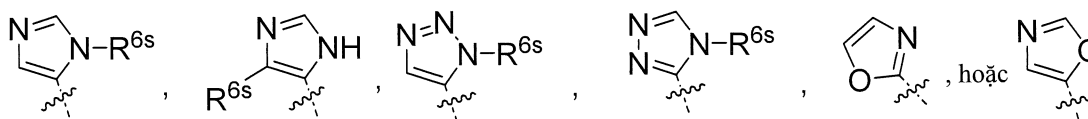
mỗi R^0 độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

hoặc muối được dụng của nó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng phần tử thế bất kỳ có thể thay thế H trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ được thế.

Ví dụ không giới hạn về các heteroaryl được thế là:



Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng H được thay thế bằng phần tử thế, ví dụ, R^{6s} (phần tử thế được phép trên heteroaryl bất kỳ của R^6), để tạo ra:



trong đó R^{6s} là $-C_{1-2}alkyl$, trong đó alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

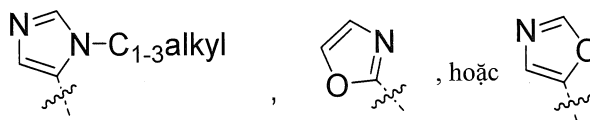
0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-OR^0$; và

mỗi R^0 độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó heteroaryl là



hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó Z^1 , Z^2 , và Z^3 are mỗi CR^Z, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R^Z là H, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó Z^1 , Z^2 , và Z^3 are mỗi CH, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R³ là -CH₃, hoặc -CF₃; và q là 1, hoặc muối được dụng của nó.

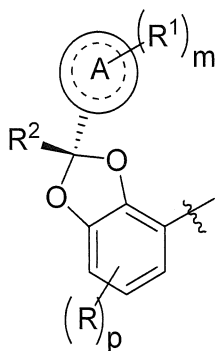
Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó mỗi R¹ độc lập F, Cl, hoặc -CN, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R₄ là -CH₂-R⁵, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R₄ là -CH₂-R⁶, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất của các phương án được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó hợp chất là axit tự do.

Một phương án khác đề xuất phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó Nhân A và R² tạo ra:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

R là F, Cl, hoặc $-\text{CN}$;

p bằng 0 hoặc 1;

m là 0, 1, hoặc 2; và

mỗi R^1 độc lập được chọn từ halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, và $-\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó alkyl của $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ và $\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$ được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó R^2 là H, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó R^2 là H, hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó R^2 là CH_3 , hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2S)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[(2R)-2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2R)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề xuất các hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất này là

Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2*-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, trong đó tính đối xứng của 2* đến từ **C56**;

Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2*-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, trong đó tính đối xứng của 2* đến từ **P9**;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2*-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, trong đó tính đối xứng của 2* đến từ **17**;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2*-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, trong đó tính đối xứng của 2* đến từ **96**; hoặc

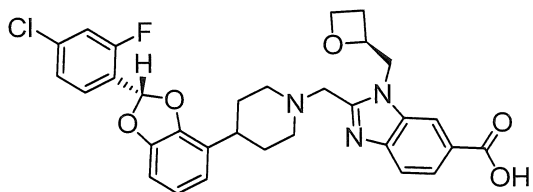
Axit 2-({4-[2-(4-cyano-2-flophenyl)-2*-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, trong đó tính đối xứng của 2* đến từ **C82**;

hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác bao gồm hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối là muối tris.

Phương án khác bao gồm hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, dưới dạng axit tự do.

Phương án khác bao gồm hợp chất là



hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác bao gồm hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng, trong đó muối là muối tris {muối tris của hợp chất này còn được biết là: 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amin 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat}.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối tris khan của axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic. Theo một số phương án khác nữa, dạng tinh thể của muối tris khan (anhydrat) của axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic được chỉ định là “Dạng I” mà được đặc trưng bởi dấu hiệu trạng thái rắn độc nhất của nó trên, ví dụ, nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (powder X-ray diffraction - PXRD), được mô tả trong bản mô tả này (như chủ yếu được thể hiện trên Fig. 1). Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$;

$8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất bốn đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất năm đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$ và $7,3 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; và $14,7 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án khác nữa, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột còn bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , được chọn từ ở $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

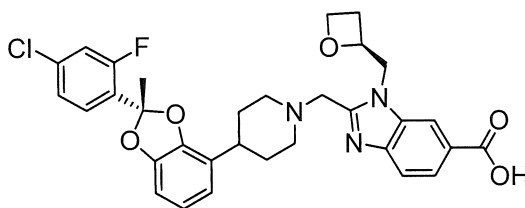
Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột chủ yếu như được thể hiện trên Fig. 1. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối $\geq 3,0\%$ được cung cấp trên đây trong Bảng X1.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực nhiễu xạ trên mẫu bột, cường độ tương đối của các đỉnh (phản xạ) có thể thay đổi, tùy thuộc vào kỹ thuật điều chế mẫu, thủ tục đặt mẫu và thiết bị đo nhất định được sử dụng. Hơn nữa, sự biến đổi của dụng cụ đo và các yếu tố khác cũng có thể ảnh hưởng đến các giá trị 2θ . Do đó, số liệu gán đỉnh XRPD có thể biến thiên bằng cách cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$.

Phương án khác bao gồm hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, dưới dạng axit tự do.

Phương án khác bao gồm hợp chất là



hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác bao gồm hợp chất là

Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}-metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2S)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2R)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; dưới dạng axit tự do.

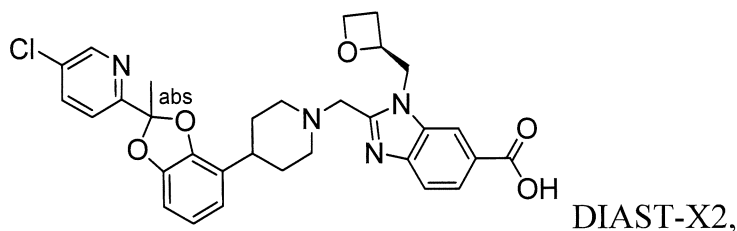
Phương án khác bao gồm hợp chất là

Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2S)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2R)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối là muối tris.

Phương án khác bao gồm hợp chất là axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2:



hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất là axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2, hoặc

muối tris [nghĩa là, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amin] của nó. Tâm bất đối xứng trên phần bên trái của hợp chất công thức cấu tạo là được đánh dấu là “abs” để chỉ ra rằng tâm bất đối xứng chỉ có một cấu hình lập thể (nghĩa là, không phải là chất triệt quang so với tâm bất đối xứng).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối tris khan của axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2. Theo một số phương án khác nữa, dạng tinh thể của khan (anhydrat) muối tris của axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2, được chỉ định là “Dạng A” mà được đặc trưng bởi dấu hiệu trạng thái rắn độc nhất của nó trên, ví dụ, nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (PXRD), được mô tả trong bản mô tả này (như chủ yếu được thể hiện trên Fig. 2). Theo một số phương án, Dạng A có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, Dạng A có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, Dạng A có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$ và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng A có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; và $15,7 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng I có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng A có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột chủ yếu như được thể hiện trên Fig. 2. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối $\geq 3,0\%$ được cung cấp trên đây trong Bảng X2.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực nhiễu xạ trên mẫu bột, cường độ tương đối của các đỉnh (phản xạ) có thể thay đổi, tùy thuộc vào kỹ thuật điều chế mẫu, thủ tục đặt mẫu và thiết bị đo nhất định được sử dụng. Hơn nữa, sự biến đổi dụng cụ đo và các yếu tố khác cũng có thể ảnh hưởng đến các giá trị 2-theta. Do đó, số liệu gán đỉnh XRPD có thể biến thiên bằng cách cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, trộn lẫn với ít nhất một tá được dụng. Sáng chế còn bao gồm được phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, trộn lẫn với ít nhất một tá được dụng và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được bàn luận trong bản mô tả này.

Sáng chế còn bao gồm các phương án sau:

hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, dùng để làm thuốc;

hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh chuyển hóa tim và các bệnh kết hợp được bàn luận trong bản mô tả này, bao gồm T2DM, bệnh tiền đái tháo đường, NASH, và bệnh tim mạch;

phương pháp điều trị bệnh trạng bệnh lý mà chất đối kháng của GLP-1R được chỉ định để điều trị, ở đối tượng cần phòng ngừa và/hoặc điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này;

sử dụng a hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chất đối kháng của GLP-1R được chỉ định;

hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô

tả này, dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chất đối kháng của GLP-1R được chỉ định; hoặc

được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chất đối kháng của GLP-1R được chỉ định, chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này.

Mỗi Ví dụ hoặc muối được dụng của nó có thể được yêu cầu bảo hộ riêng biệt hoặc nhóm lại với nhau trong tổ hợp bất kỳ với số lượng bất kỳ của một và mỗi phương án được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh chuyển hóa tim và các bệnh kết hợp được bàn luận trong bản mô tả này, bao gồm T2DM, bệnh tiền đái tháo đường, NASH, và bệnh tim mạch.

Phương án khác của sáng chế liên quan đến hợp chất có các công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh chuyển hóa tim và các bệnh kết hợp bao gồm các bệnh đái tháo đường (T1D và/hoặc T2DM, bao gồm bệnh tiền đái tháo đường), T1D tự phát (Typ 1b), bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA), T2DM khởi phát sớm (EOD), bệnh đái tháo đường không điển hình khởi phát ở người trẻ (youth-onset atypical diabetes - YOAD), bệnh đái tháo đường khởi phát khi trưởng thành của trẻ (maturity onset diabetes of the young - MODY), bệnh đái tháo đường liên quan đến suy dinh dưỡng, chứng tăng đường huyết, chứng kháng insulin, chứng kháng insulin ở gan, suy giảm khả năng dung nạp glucoza, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận (ví dụ, rối loạn thận cấp, loạn năng ống thận, các thay đổi tiền viêm đối với các ống lượn gần), bệnh vồng mạc do đái tháo đường, loạn năng tế bào tạo mỡ, tích tụ mỡ nội tạng, ngưng thở khi ngủ, béo phì (bao gồm béo phì do vùng dưới đồi và béo phì đơn gen) và các tình trạng bệnh lý có liên quan (ví dụ, bệnh viêm xương khớp mạn tính và chứng không tìm chế được tiểu tiện), các rối loạn ăn uống (bao gồm hội chứng ăn uống vô độ, ăn ói, và bệnh béo phì có tính chất hội chứng như các hội chứng Prader-Willi và Bardet-Biedl), tăng cân do sử dụng các thuốc khác (ví dụ, do sử

dụng steroid và các thuốc chống loạn thần), chứng thềm đường quá mức, rối loạn mỡ máu (bao gồm tăng lipit huyết, tăng triglycerit huyết, tăng tổng lượng cholesterol, cholesterol LDL cao, và cholesterol HDL thấp), tăng insulin huyết, NAFLD (bao gồm các bệnh liên quan như chứng nhiễm mỡ, NASH, xơ hóa, xơ gan, và caxinom tế bào gan), bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch (bao gồm bệnh mạch vành), bệnh mạch ngoại vi, tăng huyết áp, loạn năng nội mạc, suy giảm tính thích nghi của mạch, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim (ví dụ hoại tử và chết tế bào theo chương trình), đột quy, đột quy xuất huyết não, đột quy thiếu máu não, tổn thương não do chấn thương, tăng huyết áp phổi, tái phát hẹp sau tạo hình mạch, chứng đau cách hồi, chứng mỡ máu cao sau ăn, nhiễm toan chuyển hóa, bệnh ketosis, chứng viêm khớp, chứng loãng xương, bệnh Parkinson, phì đại tâm thất trái, bệnh động mạch ngoại vi, thoái hóa điểm vàng, cườm mắt, xơ cứng tiểu cầu thận, suy thận mạn tính, hội chứng chuyển hóa, hội chứng X, hội chứng tiền kinh nguyệt, chứng đau thắt ngực, chứng đau thắt ngực, chứng huyết khối, chứng xơ vữa động mạch, cơn thiếu máu não cục bộ tạm thời, tái hẹp mạch, suy giảm chuyển hoá glucoza, tình trạng suy giảm glucoza trong huyết tương lúc đói, tăng ure huyết, gút, rối loạn chức năng cương, chứng rối loạn mô liên kết và da, bệnh vẩy nến, loét chân, viêm loét đại tràng, tăng apo B lipoprotein huyết, bệnh Alzheimer, chứng tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột ngắn, bệnh Crohn, viêm ruột kết, hội chứng ruột dễ bị kích thích, phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng buồng trứng đa nang và điều trị chứng nghiện (ví dụ, nghiện rượu và/hoặc lạm dụng thuốc).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột quan sát được với dạng tinh thể khan (anhydrat) (Dạng 1) của muối tris của hợp chất Ví dụ 7.

Fig. 2 là phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột quan sát được với dạng tinh thể khan (anhydrat) (Dạng A) của muối tris của hợp chất Ví dụ 10.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này được định nghĩa như sau:

Thuật ngữ "alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm hydrocacbon hoá trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức $-C_nH_{(2n+1)}$. Ví dụ không giới hạn bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl, 2-etyl-propyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl và hexyl.

Thuật ngữ "alkylen", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm hydrocacbon hoá trị hai t mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức $-C_nH_{(2n+1)}$. Các ví dụ không giới hạn bao gồm etylen, và propylen.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm hydrocacbon hoá trị một dạng vòng có công thức $-C_nH_{(2n-1)}$ chứa ít nhất ba nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "halogen" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ florua, clorua, bromua và iodia.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm xycloalkyl trong đó một hoặc nhiều nhóm metylen của nhân ($-CH_2-$) đã được thay thế bằng nhóm được chọn từ -O-, -S- hoặc nitơ, trong đó nitơ có thể tạo ra điểm gắn kết hoặc có thể được thế như được đề xuất trong mỗi phương án. Tại chỗ nitơ tạo ra điểm gắn kết, hình vẽ cấu trúc của heteroxycloalkyl có thể chứa hydro trên nitơ này. Nói chung, heteroxycloalkyl có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ oxo, -CN, halogen, alkyl và -Oalkyl và alkyl này có thể được thế tiếp. Cũng cần lưu ý rằng khi việc thế là 0, heterocycloalkyl là không được thế.

Thuật ngữ "heteroaryl", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ hydrocacbon thơm đơn vòng chứa từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một trong số nguyên tử cacbon của nhân đã được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl này có thể được gắn vào nguyên tử cacbon của nhân hoặc, khi hóa trị cho phép, qua nguyên tử nitơ của nhân. Nói chung, heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ halogen, OH, alkyl, O-alkyl, và amino (ví dụ, NH_2 , $NHalkyl$, $N(alkyl)_2$), và alkyl này có thể được thế tiếp. Cũng cần lưu ý rằng khi việc thế là 0, heteroaryl là không được thế.

Nhiệt độ trong phòng RT (15 đến 25 °C).

Metanol MeOH.

Etanol: EtOH.

Isopropanol: iPrOH.

Etyl axetat EtOAc 10:90 đến 0:100.

Tetrahydrofuran: THF.

Toluen $PhCH_3$.

Xesi cacbonat Cs_2CO_3 .
 Lithi bis(trimetylsilyl)amit: LiHMDS.
 Natri t-butoxit: NaOtBu.
 Kali t-butoxit: KOtBu.
 Lithi diisopropylamit: LDA.
 Trietylamin: Et_3N .
 N,N-diisopropyletyl amin: DIPEA.
 Kali cacbonat K_2CO_3 .
 Dimetyl formamit: DMF.
 Dimetyl axetamit: DMAc.
 Dimetyl sulfoxit: DMSO.
 N-Metyl-2-pyrrolidinon: NMP.
 Natri hydrua NaH.
 Axit trifloaxetic TFA.
 Trifloroaxetic anhydrit TFAC.
 Axetic anhydrit Ac_2O .
 Diclometan DCM.
 1,2-Dicloetan: DCE.
 Axit clohydric HCl.
 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en: DBU.
 Phức boran-dimetylsulfua: $\text{BH}_3\text{-DMS}$.
 Phức boran-tetrahydrofuran: $\text{BH}_3\text{-THF}$.
 Lithi nhôm hydrua: LAH.
 Axit axetic: AcOH.
 Axetonitril: MeCN.
 Axit p-toluensulfonic: pTSA.
 Dibenzylidin axeton: DBA.
 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen: BINAP.
 1,1'-Feroxendiyl-bis(diphenylphosphin): dppf.
 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan: DPPP.
 Axit 3-cloperbenzoic: m-CPBA.
 Tert-Butyl metyl ete: MTBE.

Metansulfonyl: Ms.

N-Methylpyrrolidinon: NMP.

Sắc ký lớp mỏng: TLC.

Sắc ký lỏng siêu tới hạn: SFC.

4-(Dimethylamino)pyridin: DMAP.

Tert-Butyloxycarbonyl: Boc.

1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit
hexaflophosphat; HATU.

Xăng: PE.

2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat: HBTU.

2-Amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol: tris.

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi: Pd₂(dba)₃

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance - NMR) ¹H trong mọi trường hợp phù hợp với cấu trúc đã đề xuất. Độ chuyển dịch hóa học (δ) được tính theo phần triệu so với tín hiệu proton dư trong dung môi terri hóa (CHCl₃ ở 7,27 ppm; CD₂HOD ở 3,31 ppm; MeCN ở 1,94 ppm; DMSO ở 2,50 ppm) và được thông báo bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường để chỉ các đỉnh quan trọng: ví dụ s, bộ đơn; d, bộ đôi; t, bộ ba; q, bộ bốn; m, nhiều bộ; br, rộng. Ký hiệu ^ chỉ ra rằng diện tích đỉnh ¹H NMR được giả thiết do đỉnh này bị mờ một phần bởi đỉnh nước. Ký hiệu ^^ chỉ ra rằng diện tích đỉnh ¹H NMR được giả thiết do đỉnh này bị mờ một phần bởi đỉnh dung môi.

Như được sử dụng ở đây, đường lượn sóng, “” chỉ điểm gắn kết của phân tử thể với nhóm khác.

Các hợp chất và các chất trung gian được mô tả dưới đây được gọi tên bằng quy ước đặt tên theo ACD/ChemSketch 2012, File Version C10H41, Build 69045 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Quy ước đặt tên theo ACD/ChemSketch 2012 đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ và quy ước đặt tên theo ACD/ChemSketch 2012 được cho thường tuân theo các khuyến nghị của IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) về danh pháp của hóa học hữu cơ và các quy tắc chỉ số CAS. Cần lưu ý rằng các tên hóa học có thể chỉ có các dấu ngoặc đơn hoặc có thể có cả các dấu ngoặc đơn và các dấu ngoặc vuông. Các dấu ký hiệu hóa học lập thể cũng có thể được đặt ở các vị trí khác nhau trong bản thân tên hợp

chất, tùy thuộc vào quy ước đặt tên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ các biến thể về hình thức này và hiểu rằng các biến thể này thể hiện cấu trúc hóa học như nhau.

Muối được dụng của các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ.

Các muối cộng axit thích hợp được điều chế từ các axit mà để điều chế các muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat, muối của axit 1,5-naphatalendisulfonic và xinafoat.

Các muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ tạo muối không độc. Ví dụ bao gồm muối nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, dietylamin, bis(2-hydroxyetyl)amin (diolamin), glyxin, lysin, magie, meglumin, 2-aminoetanol (olamin), kali, natri, 2-Amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (tris hoặc tromethamin) và kẽm.

Muối hemi của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối hemisulfat và hemicanxi. Về các muối thích hợp, xem tài liệu Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Muối được dụng của các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo một hoặc nhiều trong số ba phương pháp sau:

- (i) bằng cách cho hợp chất có công thức I phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn;
- (ii) bằng cách loại nhóm bảo vệ axit hoặc bazơ không bền khỏi tiền chất thích hợp của hợp chất có công thức I hoặc bằng cách mở vòng tiền chất vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc
- (iii) bằng cách biến đổi một muối của hợp chất có công thức I thành muối khác bằng phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp.

Cả ba phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch. Muối thu được có thể kết tủa và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi

dung môi. Mức độ ion hóa trong muối thu được có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa.

Các hợp chất có công thức I, và muối được dụng của chúng, có thể tồn tại dưới dạng không solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" được sử dụng ở đây để mô tả phức phân tử gồm hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được dùng khi dung môi này là nước.

Hệ thống phân loại hiện được chấp nhận cho hydrat hữu cơ là hệ mà xác định các hydrat vị trí tách, hydrat rãnh, hoặc hydrat phối hợp ion kim loại - xem tài liệu Polymorphism in Pharmaceutical Solids của K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Các hydrat vị trí tách là các hydrat trong đó các phân tử nước được tách khỏi tiếp xúc trực tiếp với nhau bằng cách có thể thiệp vào các phân tử hữu cơ. Ở các hydrat rãnh, các phân tử nước nằm trong các kênh mạng tinh thể trong đó chúng nằm kề với các phân tử nước khác. Trong hydrat phối hợp ion kim loại, các phân tử nước được liên kết với ion kim loại.

Khi dung môi hoặc nước liên kết chặt chẽ, phức chất này có thể có hệ số tỷ lệ xác định độc lập với độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước liên kết yếu, như trong các solvat rãnh và các hợp chất hút ẩm, lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện làm khô. Trong những trường hợp như vậy, sẽ là không tỷ lệ.

Sáng chế cũng bao gồm các phức đa thành phần (ngoài muối và solvat) trong đó thuốc và ít nhất một thành phần khác có mặt với lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Các phức loại này bao gồm clathrat (phức thể vùi chứa thuốc) và đồng tinh thể. Các đồng tinh thể được xác định là các phức tinh thể gồm các thành phần phân tử trung tính được liên kết với nhau qua tương tác không cộng hóa trị, nhưng cũng có thể là phức của phân tử trung tính với muối. Các đồng tinh thể có thể được điều chế bằng cách kết tinh chảy, bằng cách kết tinh lại từ dung môi, hoặc bằng cách nghiền vật lý các thành phần với nhau; xem Chem Commun, 17, 1889-1896, của O. Almarsson và M. J. Zaworotko, Chem. Tổng quan về phức đa thành phần, xem J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975).

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng thể liên tục gồm các trạng thái rắn từ hoàn toàn vô định hình đến hoàn toàn tinh thể. Thuật ngữ 'vô định hình' chỉ trạng thái trong đó vật chất không có trật tự xa ở mức phân tử và, tùy thuộc vào nhiệt độ, có

thể thể hiện các tính chất vật lý của chất rắn hoặc chất lỏng. Thông thường, các vật chất như vậy không tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X riêng biệt và chính thức được mô tả là chất lỏng, trong khi vẫn thể hiện các đặc tính của chất rắn. Khi đun nóng, sự thay đổi đặc tính từ chất rắn sang chất lỏng xảy ra đặc trưng bởi sự thay đổi trạng thái, thường là chuyển pha loại hai ('chuyển pha thủy tinh'). Thuật ngữ 'tinh thể' chỉ pha rắn trong đó vật chất có cấu trúc nội tại theo trật tự hợp quy ở mức độ phân tử và tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X riêng biệt với các đỉnh xác định. Các vật chất như vật khi được đun nóng đủ cũng sẽ thể hiện các đặc tính của chất lỏng, nhưng sự thay đổi từ chất rắn sang chất lỏng đặc trưng bởi sự chuyển pha, thường là chuyển pha loại một ('điểm nóng chảy').

Các hợp chất có công thức I cũng có thể tồn tại ở trạng thái trung gian (pha trung gian hoặc tinh thể lỏng) khi được đưa vào các điều kiện thích hợp. Trạng thái trung gian là trung gian giữa trạng thái tinh thể thực sự và trạng thái lỏng thực sự (hoặc nóng chảy hoặc dung dịch). Hiện tượng về trạng thái trung gian phát sinh do sự thay đổi nhiệt độ được mô tả là 'thay đổi pha theo nhiệt độ' và do việc bổ sung thành phần thứ hai, như nước hoặc dung môi khác, được mô tả là 'thay đổi pha theo nồng độ'. Các hợp chất có khả năng tạo ra pha trung gian thay đổi pha theo nồng độ được mô tả là 'lưỡng ái' và gồm các phân tử có nhóm đầu cực ion (như $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, hoặc $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) hoặc không ion (như $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Để biết thêm thông tin, xem tài liệu Crystals and the Polarizing Microscope của N. H. Hartshorne và A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Các hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng đa hình và/hoặc một hoặc nhiều loại đồng phân (ví dụ đồng phân quang học, đồng phân hình học hoặc đồng phân hỗ biến). Các hợp chất có công thức I cũng có thể được đánh dấu đồng vị. Thay đổi như vậy là ngầm định ở các hợp chất có công thức I được xác định như vốn có bằng cách đề cập đến các đặc điểm cấu trúc của chúng và do đó thuộc phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất có công thức I chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Khi hợp chất có công thức I chứa nhóm alkenyl hoặc alkenylen, có thể có các chất đồng phân hình học cis/trans (hoặc Z/E). Khi các chất đồng phân cấu trúc có thể chuyển hóa lẫn nhau ở rào năng lượng thấp, thì có thể xuất hiện hiện tượng đồng phân tautome ('hiện tượng hỗ biến'). Có thể có hiện tượng hỗ biến proton ở các hợp chất có công thức I chứa, ví dụ, nhóm imino, keto, hoặc oxim, hoặc hiện tượng gọi là hiện tượng hỗ biến hóa trị ở các hợp chất chứa

gốc thơm. Kéo theo đó, một hợp chất có thể có khả năng tạo ra nhiều hơn một loại hồ biến.

Muối được dụng của các hợp chất có công thức I cũng có thể chứa ion trái dấu có hoạt tính quang học (ví dụ d-lactat hoặc l-lysin) hoặc triệt quang (ví dụ dl-tartrat hoặc dl-arginin).

Các chất đồng phân cis/trans có thể được tách bằng các phương pháp thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách phân lập các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt bao gồm quá trình tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết về mặt quang học thích hợp hoặc tách phân giải chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng cao áp bất đối xứng (HPLC). Theo cách khác, tiền chất triệt quang chứa este bất đối có thể được tách bằng cách phân giải enzym (xem, ví dụ, Int J Mol Sci 29682-29716 by A. C. L. M. Carvaho et. al. (2015)). Trong trường hợp trong đó hợp chất có công thức I chứa gốc axit hoặc bazơ, muối có thể được tạo thành với bazơ hoặc axit tinh khiết quang học như 1-phenyletylamin hoặc axit tartric. Hỗn hợp không đối quang thu được có thể được tách bằng kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai muối đồng phân không đối quang được chuyển hóa thành (các) chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo cách khác, chất triệt quang (hoặc tiền chất triệt quang) có thể được phản ứng cộng hóa trị với hợp chất quang hoạt thích hợp, ví dụ, rượu, amin hoặc benzylic clorua. Hỗn hợp đồng phân không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các chất đồng phân không đối quang đã tách dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ có 2 hoặc nhiều tâm bất đối xứng. Các hợp chất có công thức I bất đối xứng (và tiền chất bất đối của chúng) có thể thu được ở dạng giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký, thường là HPLC, trên nhựa không đối xứng với pha động chứa hydrocacbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa từ 0 đến 50% thể tích là isopropanol, thường từ 2% đến 20%, và từ 0 đến 5% thể tích là alkylamin, thường là 0,1% dietylamín. Nồng độ sản phẩm giải hấp tạo ra hỗn hợp giàu chất đồng phân đối ảnh. Phương pháp sắc ký bất đối sử dụng chất lỏng chưa tới hạn và siêu tới hạn có thể được sử dụng. Các

phương pháp sắc ký bất đối xứng hữu dụng theo một số phương án của sáng chế là đã biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; *Chromatographic Science Series* (1998), 75 (SFC với cột nhồi), pp. 223-249 và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong tài liệu này). Theo một số ví dụ liên quan ở đây, các cột thu được từ Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, USA, công ty con của *Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan*.

Khi chất triệt quang bất kỳ kết tinh, có thể có hai loại tinh thể khác nhau. Loại thứ nhất là hợp chất triệt quang (raxemat thực) được đề cập trên đây, trong đó một dạng tinh thể đồng nhất được tạo ra chứa cả hai chất đồng phân đối ảnh với lượng đẳng mol. Loại thứ hai là hỗn hợp hoặc khối kết triệt quang, trong đó hai dạng tinh thể được tạo ra với lượng đẳng mol, mỗi dạng bao gồm chỉ một chất đồng phân đối ảnh. Trong khi cả hai dạng tinh thể có trong hỗn hợp triệt quang có tính chất vật lý như nhau, chúng có thể có các tính chất vật lý khác so với raxemat thực. Các hỗn hợp triệt quang có thể được phân tách bằng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này - xem, ví dụ, *Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel và S. H. Wilen (Wiley, 1994)*.

Phải nhấn mạnh rằng các hợp chất có công thức I được vẽ ở đây mặc dù ở dạng đồng phân hỗn biến đơn nhưng toàn bộ các dạng hỗn biến có thể khác cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị được dùng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế trong tự nhiên.

Ví dụ về các nguyên tố đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, các nguyên tố đồng vị của hydro, như ^2H , và ^3H , cacbon, như ^{11}C , ^{13}C , và ^{14}C , clo, như ^{36}Cl , flo, như ^{18}F , iot, như ^{123}I và ^{125}I , nitơ, như ^{13}N và ^{15}N , oxy, như ^{15}O , ^{17}O , và ^{18}O , phospho, như ^{32}P , và lưu huỳnh, như ^{35}S .

Một số hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ các hợp chất kết hợp đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu dụng trong các nghiên cứu về phân phối thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các nguyên tố đồng vị phóng xạ triti, tức là, ^3H , và cacbon-14, tức là, ^{14}C , là đặc biệt hữu dụng cho mục đích này vì dễ đưa chúng vào và có sẵn các phương tiện nhận biết.

Việc thay thế bằng các nguyên tố đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể tạo ra một số ích lợi về mặt chữa bệnh do độ bền chuyển hóa cao, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo cao hoặc yêu cầu về liều lượng thấp.

Sự thế bằng các nguyên tố đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu về chụp cắt lớp phát positron (PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền.

Các hợp chất có công thức I đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần điều chế và phần ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đó.

Các solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các chất trong đó dung môi của quá trình kết tinh có thể được thay thế đồng vị, ví dụ D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Một cách để thực hiện sáng chế là sử dụng hợp chất có công thức I ở dạng tiền dược chất. Do đó, các dẫn xuất nhất định của hợp chất có công thức I mà bản thân chúng không có hoặc có hoạt tính dược lý thấp có thể, khi dùng trong hoặc trên cơ thể, được chuyển hóa thành hợp chất có công thức I có hoạt tính mong muốn, ví dụ, bằng cách phân cắt thủy phân, cụ thể là phân cắt thủy phân nhờ enzym esteraza hoặc peptidaza. Các dẫn xuất như vậy được gọi là ‘tiền dược chất’. Có thể xem thông tin thêm về việc sử dụng các tiền dược chất trong ‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems’, Vol. 14, *ACS Symposium Series* (T. Higuchi và W. Stella) và ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Cũng có thể tham khảo tài liệu *Nature Reviews/Drug Discovery*, 2008, **7**, 355 và *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2007, **10**, 550.

Các tiền dược chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có trong các hợp chất có công thức I bằng một số gốc nhất định mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến như là ‘tiền gốc’ như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu ‘Design of Prodrugs’ của H. Bundgaard (Elsevier, 1985) và Y. M. Choi-Sledeski và C. G. Wermuth, ‘Designing Prodrugs and Bioprecursors’ trong *Practice of Medicinal Chemistry*, (Fourth Edition), Chapter 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

Do đó, tiền dược chất theo sáng chế là (a) dẫn xuất este hoặc amit của axit carboxylic trong hợp chất có công thức I; (b) dẫn xuất este, cacbonat, carbamat, phosphat hoặc ete của nhóm hydroxyl trong hợp chất có công thức I; (c) dẫn xuất amit, imin, carbamat hoặc amin của nhóm amino trong hợp chất có công thức I; (d) dẫn xuất oxim hoặc imin của nhóm cacbonyl trong hợp chất có công thức I; hoặc (e) metyl, rượu bậc một hoặc nhóm aldehyt mà có thể được oxy hóa nhờ chuyển hóa thành axit carboxylic trong hợp chất có công thức I.

Một số ví dụ cụ thể về các tiền dược chất theo sáng chế bao gồm:

- (i) trong đó hợp chất có công thức I chứa nhóm chức axit carboxylic ($-\text{COOH}$), este của nó, như hợp chất trong đó hydro của nhóm chức axit carboxylic của hợp chất có công thức I được thay thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl (ví dụ etyl) hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl})\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-}$ (ví dụ $^t\text{BuC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-}$);
- (ii) trong đó hợp chất có công thức I chứa nhóm chức rượu ($-\text{OH}$), este của nó, như hợp chất trong đó hydro của nhóm chức rượu của hợp chất có công thức I được thay thế bằng $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl})$ (ví dụ metylcacbonyl) hoặc rượu được este hóa bằng axit amin;
- (iii) trong đó hợp chất có công thức I chứa nhóm chức rượu ($-\text{OH}$), ete của nó, như hợp chất trong đó hydro của nhóm chức rượu của hợp chất có công thức I được thay thế bằng $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl})\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$;
- (iv) trong đó hợp chất có công thức I chứa nhóm chức rượu ($-\text{OH}$), phosphat của nó, như hợp chất trong đó hydro của nhóm chức rượu của hợp chất có công thức I được thay thế bằng $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ hoặc $-\text{P}(=\text{O})(\text{ONa})_2$ hoặc $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-})_2\text{Ca}^{2+}$;
- (v) trong đó hợp chất có công thức I chứa nhóm chức amin bậc nhất hoặc bậc hai ($-\text{NH}_2$ hoặc $-\text{NHR}$ trong đó $\text{R} \neq \text{H}$), amit của nó, ví dụ, hợp chất trong đó, như trường hợp này có thể là, một hoặc cả hai hydro của nhóm chức amin của hợp chất có công thức I được thay thế bằng $(\text{C}_1\text{-}_{10})\text{alkanoyl}$, $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ hoặc nhóm amino được tạo dẫn xuất bằng axit amin;
- (vi) trong đó hợp chất có công thức I chứa nhóm chức amin bậc nhất hoặc bậc hai ($-\text{NH}_2$ hoặc $-\text{NHR}$ trong đó $\text{R} \neq \text{H}$), amin của nó, ví dụ, hợp chất trong đó, như trường hợp này có thể là, một hoặc cả hai hydro của chức amin của hợp chất có công thức I được thay thế bằng $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$;

(vii) trong đó nhóm axit carboxylic trong hợp chất có công thức I được thay thế bằng nhóm metyl, nhóm $-\text{CH}_2\text{OH}$ hoặc nhóm aldehyt.

Bản thân các hợp chất nhất định có công thức I có thể tác động như là các tiền dược chất của các hợp chất khác có công thức I. Cũng có thể là hai hợp chất có công thức I được nối với nhau để tạo thành tiền dược chất. Trong các trường hợp nhất định, tiền dược chất của hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách nội liên kết hai nhóm chức trong hợp chất có công thức I, chẳng hạn bằng cách tạo thành lacton.

Việc viện dẫn đến các hợp chất có công thức I bao gồm bản thân các hợp chất và tiền dược chất của chúng. Sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức I như vậy cũng như muối dược dụng của các hợp chất này và solvat dược dụng của các hợp chất và muối này.

Cách dùng và liều lượng

Thông thường, hợp chất của sáng chế được dùng với lượng có hiệu quả điều trị tình trạng bệnh lý như được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng như là bản thân hợp chất, hoặc cách khác, như là muối dược dụng. Để dùng và phân liều, bản thân hợp chất hoặc muối dược dụng của nó sẽ đơn giản được đề cập như là các hợp chất của sáng chế.

Các hợp chất của sáng chế được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ ở dạng dược phẩm được bào chế phù hợp với đường dùng đó, và với liều lượng có hiệu quả cho điều trị dự định. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, qua âm đạo, ngoài đường tiêu hóa, hoặc khu trú.

Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Việc dùng qua đường miệng có thể gồm nuốt, sao cho hợp chất đi vào ống dạ dày ruột, hoặc việc dùng trong má hoặc dưới lưỡi có thể được thực hiện, nhờ đó hợp chất đi vào máu trực tiếp từ miệng.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp vào máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan bên trong. Các cách thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong phúc mạc, trong tủy mạc, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong hộp sọ, trong cơ và dưới da. Các dụng cụ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các bơm kim tiêm (gồm bơm tiêm vi kim), các bơm tiêm không có mũi kim và các kỹ thuật truyền.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng khu trú trên da hoặc niêm mạc, nghĩa là dùng ở da hoặc qua da. Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trong mũi hoặc bằng cách hít. Theo một phương án khác, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua trực tràng hoặc qua âm đạo. Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp cho mắt hoặc tai.

Chế độ liều lượng đối với các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chế phẩm chứa các hợp chất này được dựa trên nhiều yếu tố, gồm loại bệnh, tuổi tác, thể trọng, giới tính và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng này; đường dùng; và hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều lượng có thể thay đổi một cách rộng rãi. Theo một phương án, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 100 mg/kg (tức là, mg hợp chất theo sáng chế trên kg thể trọng) để điều trị các tình trạng chỉ định được bàn luận ở đây. Theo phương án khác, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 0,01 đến khoảng 30 mg/kg, và theo phương án khác, từ khoảng 0,03 đến khoảng 10 mg/kg, và theo phương án khác nữa, từ khoảng 0,1 đến khoảng 3. Không phải hiếm gặp trường hợp việc dùng các hợp chất theo sáng chế được lặp lại nhiều lần trong ngày (điển hình là không nhiều hơn 4 lần). Các đa liều một ngày thường có thể được sử dụng để gia tăng tổng liều một ngày, nếu muốn.

Để dùng qua đường miệng, các chế phẩm có thể được tạo ra dưới dạng các viên nén chứa 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 và 500 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh liều lượng dùng cho bệnh nhân theo triệu chứng. Thuốc thường chứa từ khoảng 0,01mg đến khoảng 500mg thành phần hoạt tính, hoặc theo một phương án khác, từ khoảng 1mg đến khoảng 100mg thành phần hoạt tính. Trong tĩnh mạch, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 10mg/kg/phút trong quá trình truyền tốc độ không đổi.

Các đối tượng thích hợp theo sáng chế gồm các đối tượng động vật có vú. Theo một phương án, người là đối tượng thích hợp. Đối tượng người có thể là người có giới tính bất kỳ và ở giai đoạn phát triển bất kỳ.

Dược phẩm

Theo một phương án khác, sáng chế gồm các dược phẩm. Các dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế có mặt cùng với chất mang dược dụng. Các chất có hoạt tính

được lý khác cũng có thể có mặt. Như được sử dụng ở đây, “chất mang được dụng” bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất kháng khuẩn và kháng nấm, các chất đẳng trương và làm chậm sự hấp thu, và các chất tương tự tương thích về mặt sinh lý. Ví dụ về chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều trong số nước, nước muối, dung dịch muối đệm phosphat, dextroza, glyxerol, etanol và các chất tương tự, cũng như là các kết hợp của chúng và có thể bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua, hoặc các rượu polyhydric như manitol, hoặc sorbitol trong chế phẩm. Các chất được dụng như chất làm ướt hoặc lượng nhỏ của các chất phụ trợ như chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản hoặc chất đệm, mà làm tăng cường thời hạn sử dụng hoặc hiệu lực của kháng thể hoặc một phần kháng thể.

Chế phẩm theo sáng chế có thể ở các dạng khác nhau. Các dạng này bao gồm, ví dụ, dạng liều lỏng, bán rắn và rắn, như dung dịch lỏng (chẳng hạn, dung dịch có thể tiêm được và có thể truyền được), thể phân tán hoặc hỗn dịch, viên nén, viên tròn, bột, liposom và thuốc đạn. Các dạng này tùy thuộc vào phương thức dùng được dự định và ứng dụng trị liệu.

Các chế phẩm điển hình là ở dạng dung dịch có thể tiêm được hoặc truyền được, như chế phẩm tương tự như chế phẩm dùng để gây miễn dịch thụ động cho người với các kháng thể nói chung. Một phương thức dùng là ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ). Theo một phương án khác, kháng thể được dùng bằng cách truyền hoặc tiêm trong tĩnh mạch. Theo một phương án khác nữa, kháng thể được dùng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng có thể, ví dụ, được trình bày dưới các đơn vị riêng biệt, như viên nang cứng hoặc viên nang mềm, viên tròn, viên nhện, viên ngậm, hoặc viên nén, mỗi đơn vị này chứa lượng định trước của ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, dạng dùng qua đường miệng này có thể là dạng bột hoặc dạng hạt. Theo một phương án khác, dạng liều dùng qua đường miệng là dạng dùng dưới lưỡi, như, ví dụ, viên ngậm. Trong các dạng liều lượng rắn như vậy, các hợp chất có công thức I thường được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Các viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa dạng bào chế giải phóng có kiểm soát. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, các dạng liều lượng cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế với các màng bao tan trong ruột.

Theo một phương án khác, dạng dùng qua đường miệng có thể là dạng liều lỏng. Các dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng gồm, ví dụ, các nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xirô, và cốm ngọt được đựng chứa các chất pha loãng tro thường dùng trong lĩnh vực này (ví dụ, nước). Các chế phẩm như vậy cũng có thể còn chứa các tá dược, như chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất tạo hương vị (ví dụ, chất làm ngọt), và/hoặc chất tạo hương.

Theo một phương án khác, sáng chế gồm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. “Việc dùng ngoài đường tiêu hóa” bao gồm, ví dụ, việc tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong phúc mạc, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và truyền. Các chế phẩm tiêm được (tức là, các hỗn dịch dạng nước hoặc dạng dầu vô trùng tiêm được) có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các chất phân tán, chất làm ướt, và/hoặc chất tạo huyền phù thích hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dạng liều dùng khu trú. “Việc dùng khu trú” gồm, ví dụ, việc dùng qua da, như qua miếng dán qua da hoặc qua các dụng cụ điện chuyển ion, việc dùng trong mắt, hoặc việc dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách hít. Các chế phẩm để dùng khu trú còn gồm, ví dụ, các gel, thuốc phun, thuốc mỡ và kem dùng khu trú. Dạng bào chế dùng khu trú có thể gồm hợp chất mà tăng cường sự hấp thu hoặc sự thấm của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng bằng dụng cụ qua da, việc sử dụng sẽ được thực hiện bằng tấm dán kiểu màng chứa và màng xốp hoặc kiểu nhiều nền rắn khác nhau. Các dạng bào chế điển hình dùng cho mục đích này gồm các gel, hydrogel, thuốc xức, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột rắc, hồ, bột, màng, miếng dán trên da, viên nhện, viên cây, bột xốp, sợi, băng và vi nhũ tương. Các liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glycerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Các chất tăng cường khả năng thấm có thể được kết hợp - xem, ví dụ, B. C. Finnin and T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, pp. 955-958, 1999.

Các dạng bào chế thích hợp dùng khu trú cho mắt gồm, ví dụ, các thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất của sáng chế được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp. Dạng bào chế điển hình thích hợp dùng cho mắt hoặc tai có thể ở dạng giọt hỗn dịch hoặc dung dịch được tạo kích cỡ micron trong nước muối đẳng trương, vô trùng, được điều chỉnh độ pH. Các dạng bào chế khác thích hợp dùng cho mắt và tai gồm các thuốc mỡ, viên cây có thể phân hủy sinh học (tức là, các dạng bột xốp gel, collagen hấp thụ

được) và viên cấy không thể phân hủy sinh học (tức là, silicon), viên nhện, thấu kính và các hệ hạt hoặc nang, như các niosom hoặc liposom. Polyme như axitpolyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metylxenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gồm gelatin, có thể được kết hợp cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các dạng bào chế này cũng có thể được phân phối bằng cách điện chuyển ion.

Để dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách hít, các hợp chất theo sáng chế được phân phối một cách thuận tiện dưới dạng dung dịch hoặc nhũ dịch từ đồ chứa thuốc phun kiểu bơm mà được bệnh nhân ép hoặc bơm hoặc dưới dạng thuốc phun sol khí từ đồ chứa có áp hoặc máy khí dung, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp. Các dạng bào chế thích hợp để dùng trong mũi thường được dùng dưới dạng bột khô (đơn độc; dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp khô với lactoza; hoặc dưới dạng hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ, được trộn với các phospholipit, như phosphatidylcholin) từ ống hít bột khô hoặc dưới dạng thuốc phun sol khí từ đồ chứa có áp, bơm, ống phun, máy phun (tốt hơn là máy phun sử dụng điện thủy động lực để tạo ra sương mịn), hoặc máy khí dung, cùng hoặc không cùng với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc cyclodextrin.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dạng liều dùng qua trực tràng. Dạng liều dùng qua trực tràng này có thể ở dạng, ví dụ, thuốc đạn. Bơ cacao là chất nền thuốc đạn truyền thống, nhưng các chất khác cũng có thể được sử dụng nếu phù hợp.

Các chất mang và cách dùng khác đã biết trong lĩnh vực dược cũng có thể được sử dụng. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng kỹ thuật dược bất kỳ đã biết rõ, như các quy trình bào chế và sử dụng hữu hiệu. Các mối quan tâm trên đây về các quy trình bào chế và sử dụng hữu hiệu là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và đã được mô tả trong các sách giáo khoa chuẩn. Quy trình bào chế thuốc được thảo luận trong, ví dụ, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; và Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Việc dùng đồng thời

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình, hoặc kết hợp với các tác nhân trị liệu khác. Sáng chế đề xuất việc sử dụng, phương pháp hoặc chế phẩm bất kỳ được xác định trên đây trong đó hợp chất có công thức I theo phương án bất kỳ, hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này, được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được bàn luận ở đây. Sáng chế còn bao gồm được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chất đối kháng của GLP-1R được chỉ định, chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc muối được dùng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được bàn luận trong bản mô tả này.

Việc dùng hai hoặc nhiều hợp chất “kết hợp” có nghĩa là tất cả các hợp chất được dùng trong thời gian đủ gần sao cho mỗi hợp chất có thể tạo ra hiệu lực sinh học trong khung thời gian như nhau. Sự có mặt của một tác nhân có thể thay đổi hiệu lực sinh học của (các) hợp chất khác. Hai hoặc nhiều hợp chất này có thể được dùng đồng thời, cùng lúc hoặc theo tuần tự. Ngoài ra, việc dùng đồng thời có thể được thực hiện bằng cách trộn các hợp chất trước khi dùng hoặc bằng cách dùng các hợp chất tại cùng một thời điểm nhưng ở các dạng liều riêng biệt ở vị trí dùng giống hoặc khác nhau.

Các cụm từ “dùng cùng lúc”, “đồng sử dụng”, “dùng đồng thời”, và “được dùng một cách đồng thời” có nghĩa là các hợp chất được dùng kết hợp.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị mà bao gồm bước dùng các hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, trong đó một hoặc nhiều dược chất khác có thể được chọn từ các chất được bàn luận ở đây.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được dùng với chất chống đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, biguanid (ví dụ, metformin), sulfonylure (ví dụ, tolbutamid, glibenclamid, gliclazid, chlorpropamid, tolazamid, acetohexamid, glycopyramid, glimepirid, hoặc glipizid), thiazolidinedion (ví dụ, pioglitazon, rosiglitazon, hoặc lobeglitazon), glitazar (ví dụ, saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar hoặc tesaglitazar), meglitinid (ví dụ, nateglinid, repaglinid), chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4 (DPP-4) (ví dụ, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, anagliptin, teneligliptin, alogliptin, trelagliptin, dutogliptin, hoặc omarigliptin), glitazon (ví dụ, pioglitazon, rosiglitazon, balaglitazon, rivoglitazon, hoặc

lobeglitazon), chất ức chế chất vận chuyển liên kết natri-glucose 2 (natri-glucose linked transporter 2 - SGLT2) (ví dụ, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, Ipragliflozin, tofogliflozin, sergliflozin etabonat, remogliflozin etabonat, hoặc ertugliflozin), chất ức chế SGLTL1, chất chủ vận GPR40 (chất chủ vận FFAR1/FFA1, ví dụ fasiglifam), peptit kích thích insulin phụ thuộc glucose (glucose-dependent insulintropic peptide - GIP) và các chất tương tự chúng, chất ức chế glucosidaza alpha (ví dụ voglibose, acarbose, hoặc miglitol), hoặc insulin hoặc chất tương tự insulin, bao gồm các muối được dùng của các chất được đặt tên cụ thể và các solvat được dùng của các chất và các muối này.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng với chất chống béo phì bao gồm nhưng không giới hạn ở peptit YY hoặc chất tương tự của chúng, chất chủ vận thụ thể neuropeptit Y typ 2 (neuropeptide Y thụ thể type 2 - NPYR2), chất đối kháng NPYR1 hoặc NPYR5, chất đối kháng thụ thể cannabinoid typ 1 (cannabinoid thụ thể type 1 - CB1R), chất ức chế lipaza (ví dụ, orlistat), peptit proislet của người (human proislet peptide - HIP), chất chủ vận thụ thể melanocortin 4 (ví dụ, setmelanotid), chất đối kháng thụ thể hormon tập trung melanin 1, chất chủ vận thụ thể farnesoid X (farnesoid X thụ thể - FXR) (ví dụ axit obeticholic), zonisamid, phentermin (một mình hoặc kết hợp với topiramát), chất ức chế tái hấp thu norepinephrin/dopamin (ví dụ, bupropion), chất đối kháng thụ thể opioid (ví dụ, naltrexon), kết hợp của chất ức chế tái hấp thu norepinephrin/dopamin và chất đối kháng thụ thể opioid (ví dụ, kết hợp của bupropion và naltrexon), chất tương tự GDF-15, sibutramin, chất chủ vận cholecystokinin, amylin và các chất tương tự của chúng (ví dụ, pramlintid), leptin và các chất tương tự của chúng (ví dụ, metreleptin), chất serotonergic (ví dụ, lorcaserin), chất ức chế methionin aminopeptidaza 2 (MetAP2) (ví dụ, beloranib hoặc ZGN-1061), phendimetrazin, diethylpropion, benzphetamine, chất ức chế SGLT2 (ví dụ, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, Ipragliflozin, tofogliflozin, sergliflozin etabonat, remogliflozin etabonat, hoặc ertugliflozin), chất ức chế SGLTL1, chất ức chế SGLT2/SGLT1 kép, chất điều biến thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor receptor - FGFR), chất hoạt hóa protein kinaza được hoạt hóa bởi AMP (AMP-activated protein kinase - AMPK), biotin, chất điều biến thụ thể MAS, hoặc chất chủ vận thụ thể glucagon (một mình hoặc kết hợp với chất chủ vận GLP-1R khác, ví dụ, liraglutid, exenatid, dulaglutid, albiglutid, lixisenatid, hoặc semaglutid), bao gồm các

muối được dụng của các chất được đặt tên cụ thể và các solvat được dụng của các chất và các muối này.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với một hoặc nhiều các chất sau: chất để điều trị NASH bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PF-05221304, chất chủ vận FXR (ví dụ, axit obeticholic), chất chủ vận PPAR α/δ (ví dụ, elafibranor), thể liên hợp axit mật-axit béo tổng hợp (ví dụ, aramchol), chất ức chế caspaza (ví dụ, emricasan), kháng thể đơn dòng kháng chất đồng đẳng lysyl oxitaza 2 (lysyl oxitase homologue 2 - LOXL2) (ví dụ, simtuzumab), chất ức chế galectin 3 (ví dụ, GR-MD-02), chất ức chế MAPK5 (ví dụ, GS-4997), chất đối kháng kép của thụ thể chemokin 2 (CCR2) và CCR5 (ví dụ, cenicriviroc), chất chủ vận yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 21 (fibroblast growth factor 21- FGF21) (ví dụ, BMS-986036), chất đối kháng thụ thể leukotrien D4 (LTD4) (ví dụ, tiplukast), chất tương tự niacin (ví dụ, ARI 3037MO), chất ức chế ASBT (ví dụ, volixibat), chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACC) (ví dụ, NDI 010976), chất ức chế ketohexokinaza (KHK), chất ức chế diacylglycerol axyltransferaza 2 (DGAT2), chất đối kháng thụ thể CB1, kháng thể kháng CB1R, chất ức chế kinaza 1 điều hòa tín hiệu chết tế bào theo chương trình (apoptosis signal-regulating kinase 1 - ASK1), bao gồm các muối được dụng của các chất được đặt tên cụ thể này và các solvat được dụng của các chất và các muối này.

Một số các hợp chất cụ thể có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, NASH) bao gồm:

Axit 4-(4-(1-Isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carbonyl)-6-metoxypyridin-2-yl)benzoic, mà là ví dụ về chất ức chế ACC chọn lọc và được điều chế dưới dạng axit tự do trong Ví dụ 9 của patent Mỹ số 8,859,577, mà là pha quốc gia Mỹ của đơn quốc tế số PCT/IB2011/054119, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Dạng tinh thể của axit 4-(4-(1-Isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carbonyl)-6-metoxypyridin-2-yl)benzoic, bao gồm dạng mono-tris khan (Dạng 1) và trihydrat của muối mono-tris (Dạng 2), được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/IB2018/058966, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn;

(S)-2-(5-((3-Etoxy-pyridin-2-yl)oxy)pyridin-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, và các dạng tinh thể rắn của nó

(Dạng 1 và Dạng 2) là ví dụ về chất ức chế DGAT2 được mô tả trong Ví dụ 1 của patent Mỹ số 10,071,992, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn;

Axit [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-methylazetidin-1-yl]-6-(triflormetyl)pyrimidin-4-yl}-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-yl]axetic, hoặc muối được dụng của nó, (bao gồm dạng axit tự do tinh thể của nó) là ví dụ về chất ức chế ketohexokinaza và được mô tả trong Ví dụ 4 của patent Mỹ số 9,809,579, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn; và

chất đối kháng FXR Tropifexor hoặc muối được dụng của nó được mô tả trong Ví dụ 1-1B của patent Mỹ số 9,150,568, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chất này và các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tá dược lỏng được dụng như nước muối, dung dịch Ringer, dung dịch dextroza, và các chất tương tự. Chế độ dùng liều cụ thể, tức là, liều lượng, thời gian dùng và sự dùng lặp lại, sẽ tùy thuộc vào đối tượng cụ thể và bệnh sử của đối tượng đó.

Các chất mang, các tá dược, hoặc các chất ổn định hóa chấp nhận được là không độc đối với người nhận ở mức liều lượng và nồng độ được sử dụng, và có thể bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các muối như natri clorua; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimethylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, butyl hoặc rượu benzylic; alkyl paraben, như methyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc Igs; các polyme ưa nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; các monosacarit, các disacarit, và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza, manoz, hoặc dextrin; các chất chelat hóa như EDTA; các đường như sucroza, manitol, trehaloz hoặc sorbitol; các ion trái dấu tạo thành muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ, các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG).

Các liposom chứa các chất này và/hoặc các hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,485,045 và 4,544,545. Các liposom có vòng tuần hoàn tăng cường được bọc lộ trong

patent Mỹ số 5,013,556. Các liposom đặc biệt hữu dụng có thể được tạo ra bằng phương pháp bay hơi pha đảo với chế phẩm lipid chứa phosphatidylcholin, cholesterol và phosphatidyletanolamin được tạo dẫn xuất với PEG (PEG-PE). Các liposom được đùn qua các bộ lọc có kích cỡ lỗ xác định để tạo ra các liposom có đường kính mong muốn.

Các chất và/hoặc các hợp chất này theo sáng chế có thể được bẫy vào các vi nang được điều chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng cách trùng hợp bề mặt chung, ví dụ, lần lượt, các vi nang hydroxymethylxenluloza hoặc gelatin và các vi nang poly-(methylmetacrylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các liposom, các vi cầu albumin, các vi nhũ tương, các hạt nano và các nang nano) hoặc trong các hệ đại nhũ tương. Các kỹ thuật này được bộc lộ trong Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Các dạng bào chế giải phóng kéo dài có thể được sử dụng. Các ví dụ thích hợp về các dạng bào chế giải phóng kéo dài bao gồm các nền bán thấm của polyme kỵ nước rắn chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, trong đó các nền này ở dạng các vật được tạo hình, ví dụ, màng hoặc vi nang. Ví dụ về các nền giải phóng kéo dài bao gồm các polyeste, các hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyetyl-methacrylat), hoặc poly(vinylalcohol)), polylactit (patent Mỹ số 3,773,919), các copolyme của axit L-glutamic và 7 etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không thể phân hủy, các copolyme axit lactic-axit glycolic có thể phân hủy như các chất được sử dụng trong LUPRON DEPOT™ (các vi cầu tiêm được gồm copolyme axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat), sucroza axetat isobutyrat, và poly-axit D-(-)-3-hydroxybutyric.

Các dược phẩm được dùng trong tĩnh mạch phải là vô trùng. Điều này dễ dàng đạt được bằng cách, ví dụ, lọc qua màng lọc vô trùng. Các hợp chất theo sáng chế thường được đặt vào đồ chứa có cửa vào vô trùng, ví dụ, túi hoặc lọ dung dịch dùng trong tĩnh mạch có nút có thể xuyên qua bằng kim tiêm dưới da.

Các nhũ dịch thích hợp có thể được bào chế bằng cách sử dụng các nhũ dịch mỡ có bán trên thị trường, như Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ và Lipiphysan™. Thành phần hoạt tính có thể được hòa tan trong chế phẩm nhũ dịch được trộn trước hoặc cách khác, nó có thể được hòa tan trong dầu (ví dụ, dầu đậu nành, dầu cây rum, dầu hạt bông, dầu vừng hoặc dầu quả hạnh) và nhũ dịch được tạo thành khi trộn với phospholipit (ví dụ, các phospholipit của trứng, các phospholipit của đậu nành lexithin đậu nành) và nước. Cần hiểu rõ là, các thành phần khác có thể được bổ sung, ví

dụ, glyxerol hoặc glucoza, để điều chỉnh tính trương của nhũ dịch. Các nhũ dịch thích hợp sẽ thường chứa tới 20% dầu, ví dụ từ 5 đến 20%. Nhũ dịch mỡ có thể chứa các giọt mỡ có kích cỡ từ 0,1 đến 1,0 μm , đặc biệt là từ 0,1 đến 0,5 μm , và có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 8,0.

Các chế phẩm nhũ dịch có thể là các chế phẩm được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với Intralipid™ hoặc các thành phần của nó (dầu đậu nành, phospholipit của trứng, glyxerol và nước).

Các chế phẩm để hít hoặc bơm chứa các dung dịch và các huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dụng, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm dạng lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp nêu trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được dùng bằng đường miệng, đường hô hấp qua mũi để có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các chế phẩm trong các dung môi được dụng vô trùng ưu tiên có thể được phun bằng cách sử dụng khí. Các dung dịch được phun có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dụng có thể được gắn kèm mặt nạ, máy thở áp suất dương tháo rời hoặc gián đoạn. Các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù hoặc bột có thể được dùng, tốt hơn là qua đường miệng hoặc đường mũi, từ thiết bị mà phân phát chế phẩm theo cách thức thích hợp.

Kit

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các bộ kit chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V hoặc các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V theo sáng chế. Bộ kit có thể chứa, ngoài hợp chất có công thức I, II, hoặc III, theo sáng chế hoặc dược phẩm của chúng, các tác nhân chẩn đoán hoặc trị liệu. Bộ kit cũng có thể chứa các hướng dẫn sử dụng trong phương pháp chẩn đoán hoặc trị liệu. Theo một số phương án, bộ kit gồm hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc dược phẩm của nó và tác nhân chẩn đoán. Theo các phương án khác, bộ kit chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, hoặc dược phẩm của nó.

Theo phương án khác nữa, sáng chế bao gồm các bộ kit mà thích hợp để sử dụng trong việc thực hiện các phương pháp điều trị được mô tả ở đây. Theo một phương án, bộ kit chứa dạng liều thứ nhất chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để thực hiện các phương pháp theo sáng chế. Theo phương án khác, bộ kit chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để thực hiện các phương pháp theo sáng chế và đồ chứa để chứa liều lượng.

Điều chế

Các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, có thể được điều chế bằng các phương pháp chung và cụ thể được mô tả dưới đây, bằng cách sử dụng các kiến thức chung thông thường của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hóa hữu cơ. Các kiến thức chung thông thường này có thể tìm thấy trong các sách tham khảo chuẩn như *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton và Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley và Sons; và *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (Wiley-Interscience xuất bản). Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong bản mô tả này có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được bằng các phương pháp đã biết thông thường trong lĩnh vực này.

Trong việc điều chế các hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V, cần lưu ý rằng một số phương pháp điều chế được mô tả ở đây có thể cần việc bảo vệ chức năng tách biệt (ví dụ, amin bậc một, amin bậc hai, carboxyl trong các tiền chất có công thức I). Nhu cầu bảo vệ thay đổi tùy thuộc vào bản chất của nhóm chức tách biệt và điều kiện của phương pháp điều chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này dễ dàng xác định được nhu cầu bảo vệ như vậy. Việc sử dụng các phương pháp bảo vệ/khử bảo vệ cũng đã biết trong lĩnh vực này. Về mô tả chung về các nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Ví dụ, các hợp chất nhất định chứa các nhóm chức amin bậc nhất hoặc chức axit carboxylic mà có thể gây cản trở cho với các phản ứng ở các vị trí khác của phân tử nếu không được bảo vệ. Theo đó các nhóm chức này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà có thể được loại bỏ ở bước tiếp theo. Các nhóm bảo vệ thích hợp để bảo vệ amin và axit carboxylic bao gồm các nhóm bảo vệ thường dùng trong tổng hợp peptit (như N-t-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), và 9-florenylmetylenoxycarbonyl (Fmoc) đối với các amin và alkyl bậc thấp hoặc benzyl este đối với axit carboxylic) mà thường không phản ứng hóa học trong các điều kiện phản ứng được mô tả và thường có thể được loại bỏ mà không làm thay đổi về mặt hóa học các chức khác trong các hợp chất có công thức I.

Các sơ đồ được mô tả dưới đây được dự định để mô tả chung về phương pháp được dùng để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể

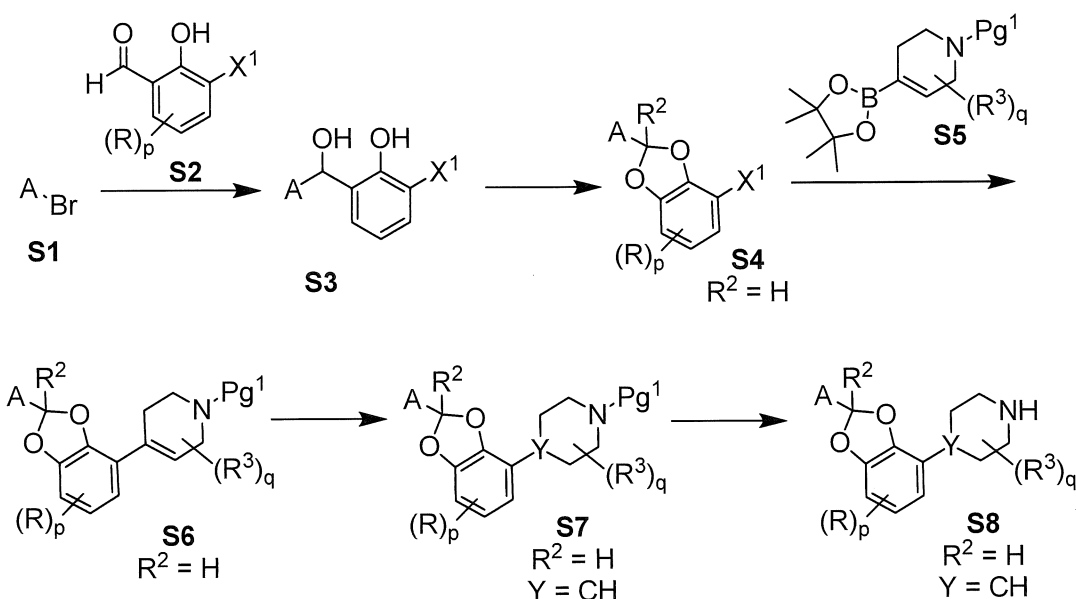
chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng với định danh lập thể (R) hoặc (S). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng tất cả các phép biến đổi tổng hợp có thể được tiến hành theo cách tương tự bất kể nguyên liệu là giàu chất đồng phân đối ảnh hay triệt quang. Hơn nữa, có thể việc phân tách nguyên liệu có hoạt tính quang học mong muốn ở điểm mong muốn bất kỳ trong quy trình bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết như các phương pháp được mô tả ở đây và trong tài liệu hóa học. Ví dụ, hợp chất trung gian (ví dụ, **S4**, **S7**, **S8**, **S24**, **S40**, và **S41**) và hợp chất cuối cùng (ví dụ, **S25** và **S42**) có thể được tách bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký bất đối. Theo cách khác, muối bất đối có thể được sử dụng để tách các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được làm giàu đồng phân đối ảnh.

Trong các Sơ đồ dưới đây, các biến số X, Y, Z¹, Z², Z³, R, R¹, R², R³, R⁴, m, p, và q à như được mô tả trong bản mô tả này với hợp chất có công thức I, II, III, IV, hoặc V trừ khi có quy định khác. Để cho đơn giản, biến số A được sử dụng để chỉ Nhân A và phần tử thế R¹ tùy ý của nó. Đối với các Sơ đồ được cung cấp dưới đây, mỗi X¹, X², X³, và X⁴ có thể độc lập là nhóm rời chuyển như alkyl hoặc aryl sulfonat bất kỳ (ví dụ, mesylat, tosylat, hoặc triflat), hoặc halogen hoặc nhóm khác bất kỳ mà có thể được thay thế bằng amin hoặc được sử dụng trong phản ứng liên hợp qua trung gian kim loại. X⁴ còn có thể là axit carboxylic được bảo vệ (nghĩa là, este). Khi nhóm bảo vệ được xác định là Pg¹, nó có thể là nhóm bảo vệ alkyl amin như benzyl, benzhydryl, alyl hoặc các nhóm tương tự; nhóm bảo vệ carbamat như Boc, Cbz, hoặc các nhóm tương tự; hoặc nhóm bảo vệ amit như trifloaxetamit. Khi nhóm bảo vệ được xác định là Pg², nó có thể là nhóm bảo vệ axit như metyl, etyl, benzyl, t-butyl hoặc các nhóm tương tự. Khi nhóm bảo vệ được xác định là Pg³, nó có thể là nhóm bảo vệ rượu như trimetylsilyletoxyetyl; hoặc nhóm axyl như axetyl, benzoyl hoặc các nhóm tương tự; hoặc nhóm trialkylsilyl như trimetylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, triisopropylsilyl hoặc các nhóm tương tự. R^{2a} là H hoặc -C₁₋₂alkyl, trong đó alkyl có thể có 0 đến 1 OH. R^{4a} là C₁₋₂alkyl, C₀₋₂alkylen-C₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₂alkylen-R⁵, hoặc C₁₋₂alkylen-R⁶, trong đó said alkyl, alkylen, hoặc cycloalkyl có thể độc lập được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 3 nguyên tử F và 0 đến 1 phần tử thế độc lập được chọn từ C₀₋₁alkylen-OR⁰ và -N(R^N)₂.

Piperidin được thế **S8**, trong đó R² = H và Y = CH, có thể được điều chế như được bàn luận trên Sơ đồ 1. Aryl hoặc heteroaryl bromua **S1** có thể được xử lý bằng alkyl lithi, ví dụ butyl lithi hoặc tert-butyl lithi, để tạo ra aryl- hoặc heteroaryl-lithi loại mà có thể

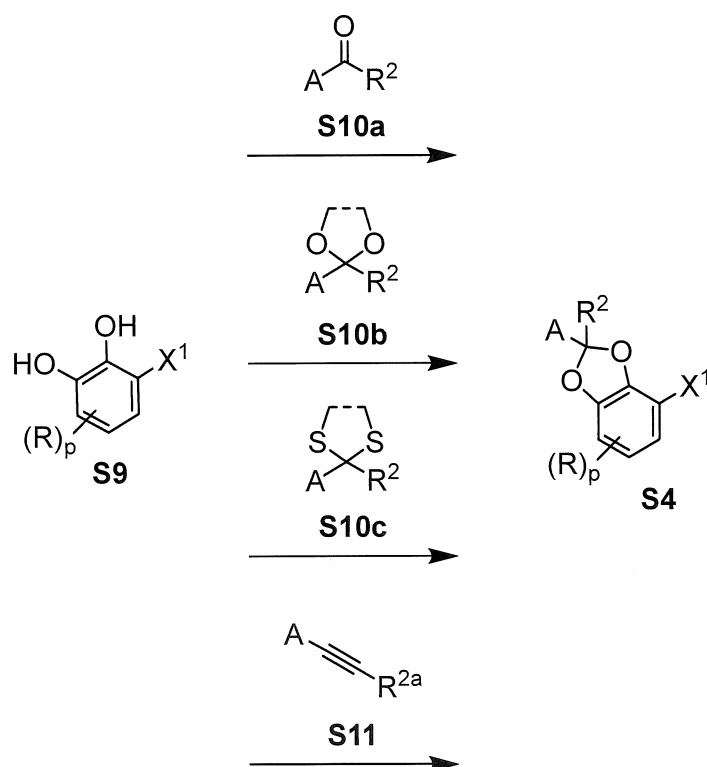
phản ứng với aldehyt **S2** để tạo ra diol **S3**. Các chất phản ứng kim loại hữu cơ aryl hoặc heteroaryl khác, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất phản ứng Grignard, còn có thể được sử dụng để điều chế **S3**. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ xung quanh $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tiếp theo, diol **S3** có thể được oxy hóa bằng NaIO_4 để tạo ra axetal **S4** ($\text{R}^2 = \text{H}$). Tiếp theo, hợp chất **S4** có thể được phản ứng với axit boronic được thế hoặc boronat este (**S5**) với sự có mặt của chất xúc tác paladi và phức phối tử theo cách của phản ứng Suzuki (Maluenda và Navarro, *Molecules*, 2015, 20, 7528-7557) để tạo ra các hợp chất có công thức chung **S6**. Việc khử olefin để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S7** có thể được tiến hành trong môi trường hydro (15-100 psi H_2) trong dung môi rượu như MeOH hoặc EtOH hoặc theo cách khác, dung môi hữu cơ không proton như EtOAc hoặc THF với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi trên than, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ trên than (chất xúc tác Pearlman), PtO_2 (chất xúc tác Adams), hoặc tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua (chất xúc tác Wilkinson). Chất phản ứng hydro hóa chuyển, ví dụ amoni format hoặc dihydrobenzen, hoặc chất tương tự, có thể được sử dụng bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp. Theo cách khác, việc khử có thể được thực hiện bằng phương pháp khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết bằng cách sử dụng chất phản ứng như triethyl silan hoặc các silan khác, trong quá trình xúc tác axit hoặc kim loại, hoặc chất khử kim loại, như magie hoặc các chất tương tự. Theo cách khác, olefin có thể được tạo nhóm chức bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết để đưa vào nhóm R^3 . Ví dụ, olefin có thể được hydrobóa để tạo ra rượu mà có thể được alkyl hóa hoặc chuyển hóa tiếp thành nitril, F hoặc nhóm alkyl. Việc loại bỏ Pg^1 có thể được thực hiện theo nhiều cách được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành để tạo ra amin **26**.

Sơ đồ 1



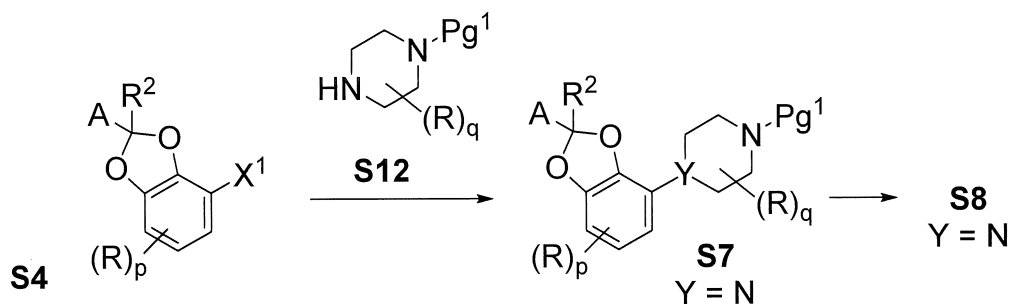
Sơ đồ 2 cung cấp quy trình điều chế khác các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S4**. Phản ứng của diol được thế một cách thích hợp có công thức cấu tạo chung **S9** với aldehyt hoặc keton có công thức cấu tạo chung **S10a** với sự có mặt của axit như axit *p*-toluensulfonic hoặc pyridini *p*-toluensulfonat trong dung môi hữu cơ không proton như toluen hoặc benzen có thể tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S4**. Phản ứng này thường được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu bằng cách sử dụng bẫy Dean-Stark để loại bỏ nước đồng sôi. Diol **S9** còn có thể được phản ứng với axetal hoặc ketal dạng vòng (đường chấm chấm tồn tại) hoặc không vòng (đường chấm chấm là không có) có công thức cấu tạo chung **S10b** trong chất xúc tác axit. Quy trình tương tự là có thể áp dụng được với thioaxetal hoặc thioketal dạng vòng hoặc không vòng có công thức cấu tạo chung **S10c** dưới tác dụng của muối thủy ngân, chất oxy hóa nhẹ hoặc chất phản ứng alkyl hóa, để tạo ra các hợp chất **S4**. Theo cách khác, diol có công thức chung **S9** có thể được phản ứng với alkyn được thế một cách thích hợp **S11** trong dung môi không proton như toluen với sự có mặt của triruteni dodecacacbonyl ở nhiệt độ xung quanh 100 °C để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S4** trong đó $R^2 = CH_2R^{2a}$. Trong trường hợp trong đó R^2 chứa nhóm chức rượu, như CH_2OH , nhóm bảo vệ rượu (Pg^3), như axetat, có thể được kết hợp vào các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S10**. Tiếp theo, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ trong bước tiếp theo. Tiếp theo, hợp chất trung gian **S4** có thể được cải biến tiếp bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 1 để tạo ra amin có công thức cấu tạo chung **S8**.

Sơ đồ 2



Như được tạo ra trên Sơ đồ 3, việc chuyển hóa của **S4** thành các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S7** trong đó $Y = N$ có thể được thực hiện theo cách như liên hợp C-N Buchwald-Hartwig giữa các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S4** và piperazin được thể một cách thích hợp và được bảo vệ **S12** với sự có mặt của chất xúc tác paladi hoặc đồng và phức phối tử. Các phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 110 °C trong các dung môi không proton hữu cơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan và PhCH₃ với bazơ bổ sung như Cs₂CO₃, LiHMDS hoặc NaOtBu. Việc loại bỏ Pg¹ có thể được thực hiện theo nhiều cách được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành để tạo ra amin **S8** trong đó $Y = N$.

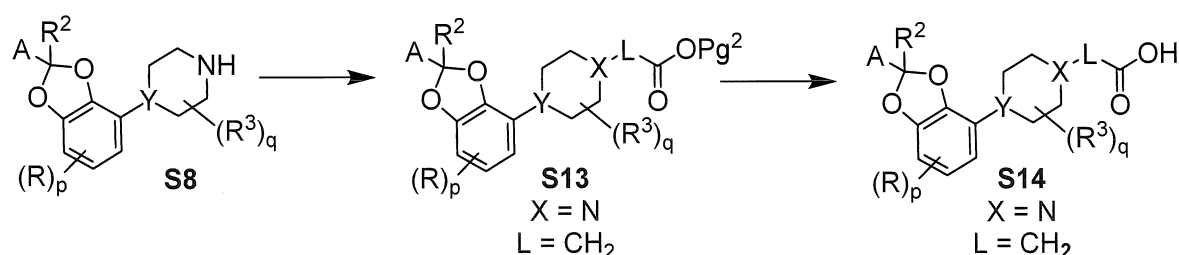
Sơ đồ 3



Các hợp chất amin **S8** được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ 1-3 có thể được alkyl hóa bằng 2-bromoaxetat được bảo vệ với sự có mặt của bazơ

thích hợp như K_2CO_3 , Et_3N , NaH hoặc $LiHMDS$ trong dung môi phân cực không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S13** ($X = N$, $L = CH_2$). Việc thủy phân este chuẩn có thể được tiến hành để tạo ra axit **S14**. Nếu Pg^2 là t-butyl, phương pháp khử nhóm bảo vệ axit chuẩn như TFA/DCM, HCl/1,4-dioxan, HCl/EtOAc hoặc các điều kiện thích hợp khác có thể được sử dụng để tạo ra axit **S14**. Nếu Pg^2 là metyl hoặc etyl, phương pháp khử nhóm bảo vệ bazơ chuẩn như dung dịch nước NaOH trong metanol hoặc etanol, hoặc các điều kiện thích hợp khác có thể được sử dụng để tạo ra axit **S14**.

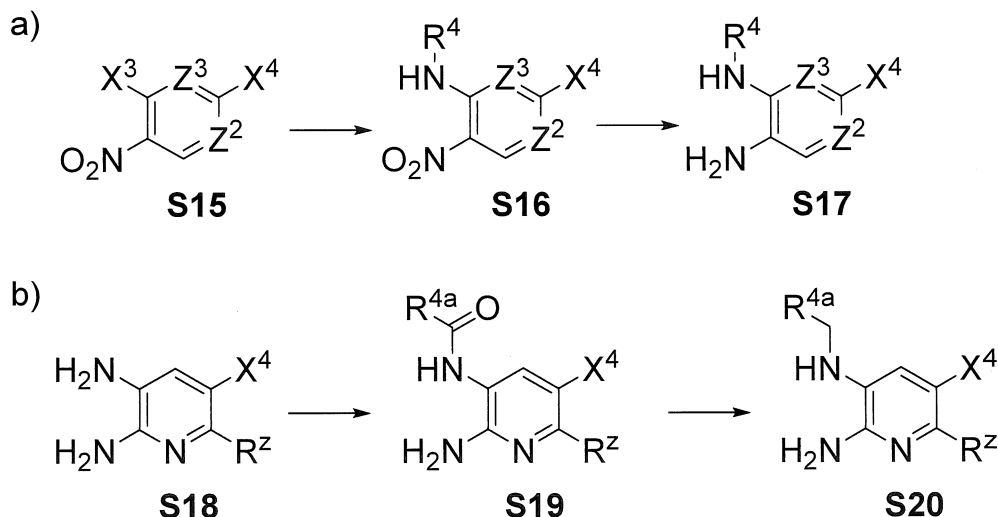
Sơ đồ 4



Hợp chất có công thức cấu tạo chung **S15** (Sơ đồ 5) có thể phản ứng với amin R^4NH_2 với sự có mặt của bazơ như natri-, kali-, hoặc xeri cacbonat, -bicacbonat, hydroxit, axetat, hoặc bazơ amin hữu cơ như Et_3N , DIPEA, DBU, và các nhóm tương tự trong dung môi phân cực không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP hoặc dung môi proton như nước, MeOH, EtOH hoặc iPrOH hoặc hỗn hợp của nó để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S16**. Người ta sẽ lưu ý được rằng nếu một ví dụ tạo ra R^4 với tâm đồng phân đối ảnh được phân giải, chất đồng phân đối ảnh khác hoặc hỗn hợp triệt quang của nó có thể thu được bằng cách chọn lọc nguyên liệu ban đầu thích hợp. Phần tử thế X^3 được ưu tiên bao gồm F, Cl, và Br, nhóm X^4 được ưu tiên bao gồm Cl, Br, và $-CO_2-Pg^2$. Việc khử nhóm nitro có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa ở 1-6 at H_2 với chất xúc tác kim loại như paladi trên than hoặc niken Raney trong dung môi proton như MeOH hoặc EtOH hoặc dung môi không proton như DMF, THF hoặc EtOAc. Theo cách khác, nhóm nitro có thể được khử bằng sắt, kẽm, $SnCl_2$ hoặc kim loại thích hợp khác trong môi trường axit như Hcl 1N, AcOH hoặc dung dịch nước NH_4Cl trong THF hoặc metanol để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S17** (Sơ đồ 5a). Hợp chất như **S18** có thể được axyl hóa bằng axyl halogenua bằng phương pháp chuẩn hoặc bằng cách carboxylat qua quy trình liên hợp amit chuẩn để tạo

ra các hợp chất **S19**. Việc khử thành các hợp chất **S20** có thể được tiến hành trong các điều kiện chuẩn bằng chất khử như LAH hoặc $\text{BH}_3\text{-THF}$ hoặc $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (Sơ đồ 5b).

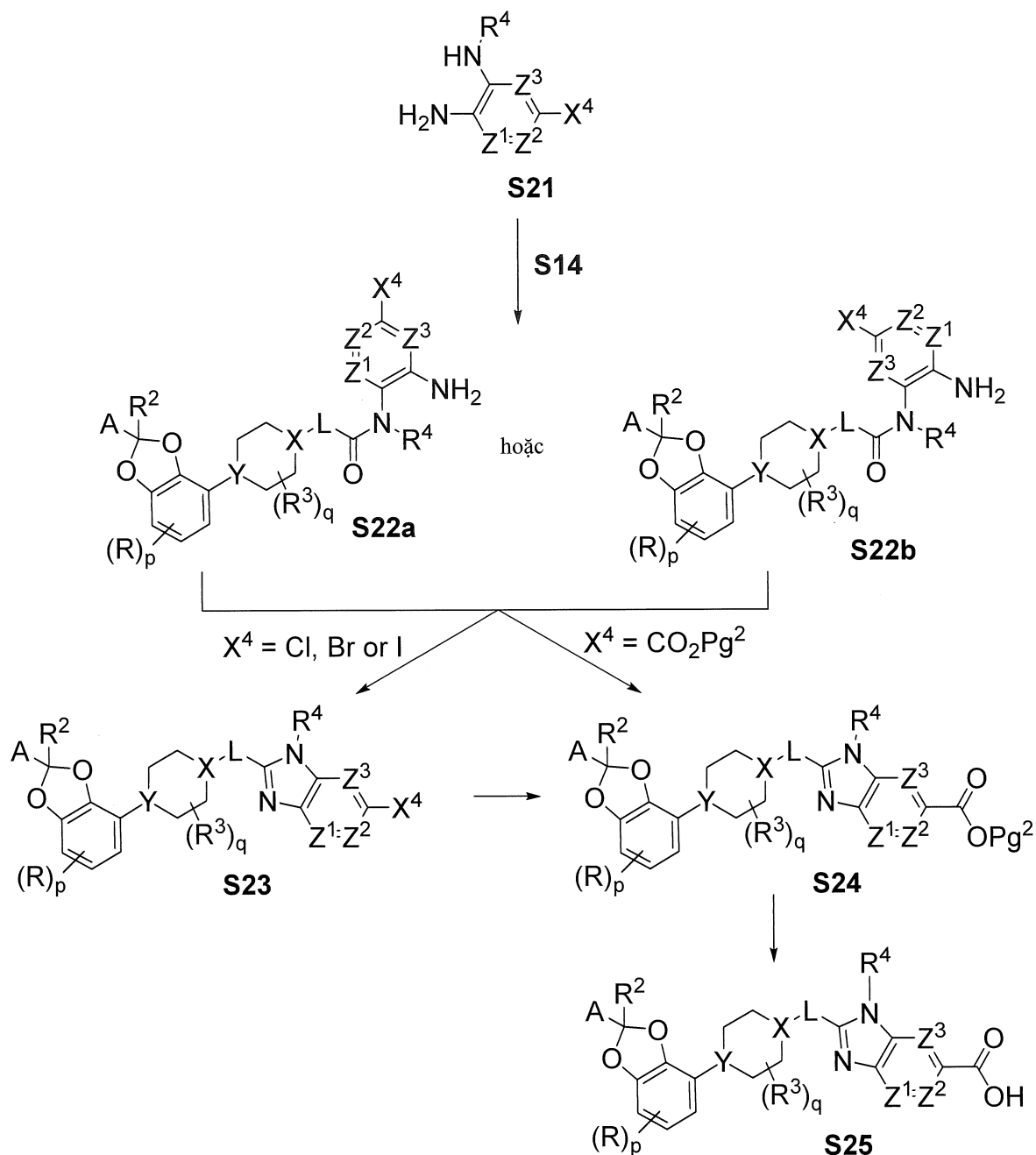
Sơ đồ 5



Các hợp chất diamin **S17** và **S20** được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ 5a và 5b, được chỉ định chọn lọc là diamin **S21** (Sơ đồ 6), có thể được axyl hóa bằng axit có công thức cấu tạo chung **S14** trong quy trình liên hợp amit chuẩn để tạo ra amit **S22** mà sẽ tồn tại dưới dạng hỗn hợp từ 100% **S22a** đến 100% **S22b**. Hỗn hợp này của amin **S22** có thể được vòng hóa để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S23** bằng nhiều phương pháp khác nhau. Amin **S22** có thể được đun nóng với chất khử nước như $\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$ hoặc rượu alkyl như n-butanol trong các điều kiện vi sóng (10-60 phút ở 120-180 °C) để tạo ra các hợp chất **S23**. Theo cách khác, hỗn hợp gồm các hợp chất **S22** có thể được đun nóng trong các điều kiện axit như AcOH từ 60-100 °C hoặc trong bazơ các điều kiện như dung dịch nước NaOH hoặc KOH trong 1,4-dioxan từ 60-100 °C để tạo ra **S23**. Hợp chất có công thức cấu tạo chung **S23** ($\text{X}^4 = \text{Cl}, \text{Br}$ hoặc I) có thể chuyển hóa thành este có công thức cấu tạo **S24** bằng cách cacbonyl hóa có xúc tác by paladi trong môi trường cacbon monoxit 15-100 psi ở nhiệt độ từ 20-100 °C với rượu thích hợp như MeOH hoặc EtOH hoặc các rượu alkyl khác. Thủy phân este **S24** có thể được tiến hành như được mô tả trong Sơ đồ 4 để tạo ra axit **S25**. Đối với các hợp chất **S22** trong đó $\text{X}^4 = \text{CO}_2\text{-Pg}^2$ việc chuyển hóa thành este **S24** diễn ra trong các điều kiện tương tự như được mô tả trên đây ngoại trừ việc sử dụng phương pháp vòng hóa bazơ trong đó hợp chất **S25** có thể được tách trực tiếp ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Đối với các hợp chất **S24** trong đó X^4 là CO_2tBu , việc khử nhóm bảo vệ thành axit **S25** có thể được tiến hành trong các điều kiện axit được mô tả trong Sơ đồ 4. Theo cách khác, đối với các

hợp chất **S24** trong đó Pg^2 là $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, như metyl, etyl, hexyl hoặc octyl, việc khử nhóm bảo vệ este có thể được tiến hành với nhiều loại enzym bao gồm esteraza, proteaza, peptidaza, lipaza, và glycosidaza mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Việc thủy phân còn có thể được tiến hành bằng cách xử lý este bằng dung dịch nước chứa 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en ở nhiệt độ trong phòng.

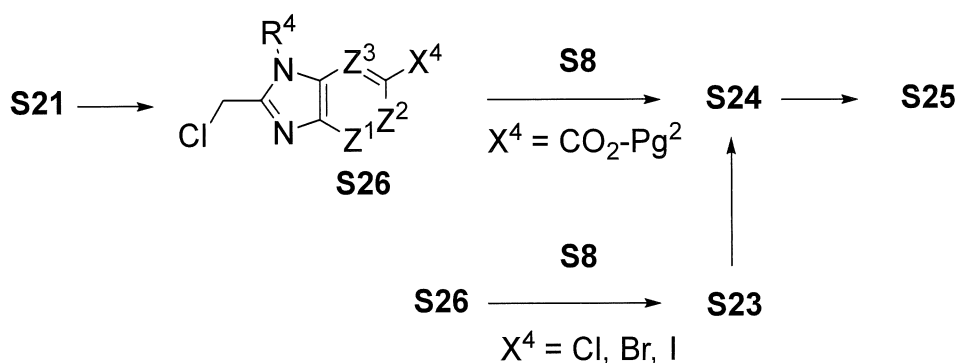
Sơ đồ 6



Ngoài ra, diamin **S21** có thể được chuyển hóa thành 2-clometyl benzimidazol **S26** (Sơ đồ 7) bằng một vài phương pháp. Việc xử lý bằng 2-cloaxetyl clorua hoặc cloaxetic anhydrit trong dung môi không proton như 1,4-dioxan tiếp theo là đun nóng ở 40-100 °C

trong 2-18 h có thể tạo ra benzimidazol **S26** trong đó Z^1 , Z^2 và Z^3 là CH. Trong trường hợp trong đó Z^1 , Z^2 và Z^3 đều không phải là Crz,^z, sau khi xử lý bằng 2-cloaxetyl clorua trong dung môi không proton như 1,4-dioxan trong 30 min đến 4 h, dung môi được trao đổi bằng môi trường axit như AcOH hoặc TFA, tiếp theo là đun nóng ở 40-100 °C trong 2-18 h để tạo ra hợp chất mong muốn **S26**. Diamin **S21** còn có thể được xử lý bằng cloaxetic anhydrit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80 °C trong dung môi không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở 1,4-dioxan, THF hoặc MeCN, tiếp theo là đun nóng trong 2 đến 18 h ở 60-100 °C để tạo ra hợp chất mong muốn **S26**. Ngoài ra, diamin **S21** có thể xử lý bằng 2-clo-1,1,1-trimetoxyetan trong dung môi không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở 1,4-dioxan, THF hoặc MeCN, hoặc dung môi proton, ví dụ, MeOH hoặc EtOH, với sự có mặt của chất xúc tác axit, ví dụ, pTSA, ở 20-100 °C. Theo cách khác, diamin **S21** có thể được đun nóng 100-180 °C với axit 2-hydroxyaxetic trong dung môi không proton, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mesitylen, để tạo ra hợp chất trung gian hydroxymetyl. Việc chuyển hóa nhóm hydroxymetyl thành hợp chất clometyl **S26** có thể được thực hiện bằng phương pháp chuẩn, bao gồm xử lý bằng SOCl₂ trong dung môi không proton. Hợp chất có công thức cấu tạo chung **S26** có thể được phản ứng với các hợp chất **S8** với sự có mặt của bazơ như natri-, kali-, hoặc xeri cacbonat, -bicacbonat, NaH hoặc bazơ amin hữu cơ như Et₃N, DIPEA, DBU, và các chất tương tự trong dung môi phân cực không proton, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP, để tạo ra các hợp chất **S23** ($X^4 = \text{Cl, Br, I}$) hoặc các hợp chất **S24** ($X^4 = \text{CO}_2\text{-Pg}^2$) mà tiếp theo, được sử dụng để thu được các hợp chất **S25** bằng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6.

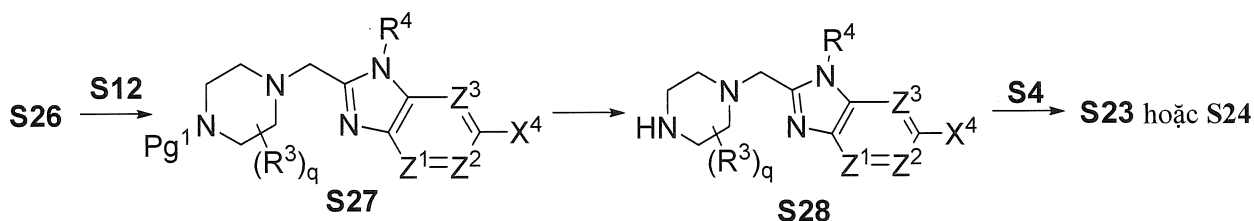
Sơ đồ 7



Theo cách khác (Sơ đồ 8), các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S26** có thể được phản ứng với piperazin được thể một cách thích hợp và được bảo vệ **S12**, với sự có mặt của bazơ như natri- kali- hoặc xeri cacbonat. -bicacbonat. NaH hoặc bazơ amin hữu

cơ như Et₃N, DIPEA, DBU, và các nhóm tương tự trong dung môi phân cực không proton, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP, để tạo ra các hợp chất **S27** (Sơ đồ 8). Việc loại bỏ Pg¹ có thể được thực hiện theo nhiều cách được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành để tạo ra amin **S28**. Việc chuyển hóa thành các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S23** (X⁴ = Cl, Br hoặc I) hoặc **S24** (X⁴ = CO₂-Pg²) có thể được thực hiện theo cách như liên hợp C-N Buchwald-Hartwig giữa các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S4** và như được mô tả trên đây trên Sơ đồ 3. Tiếp theo, hợp chất có công thức cấu tạo chung **S23** hoặc **S24** có thể được sử dụng để thu được các hợp chất có công thức cấu tạo **S25** bằng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6.

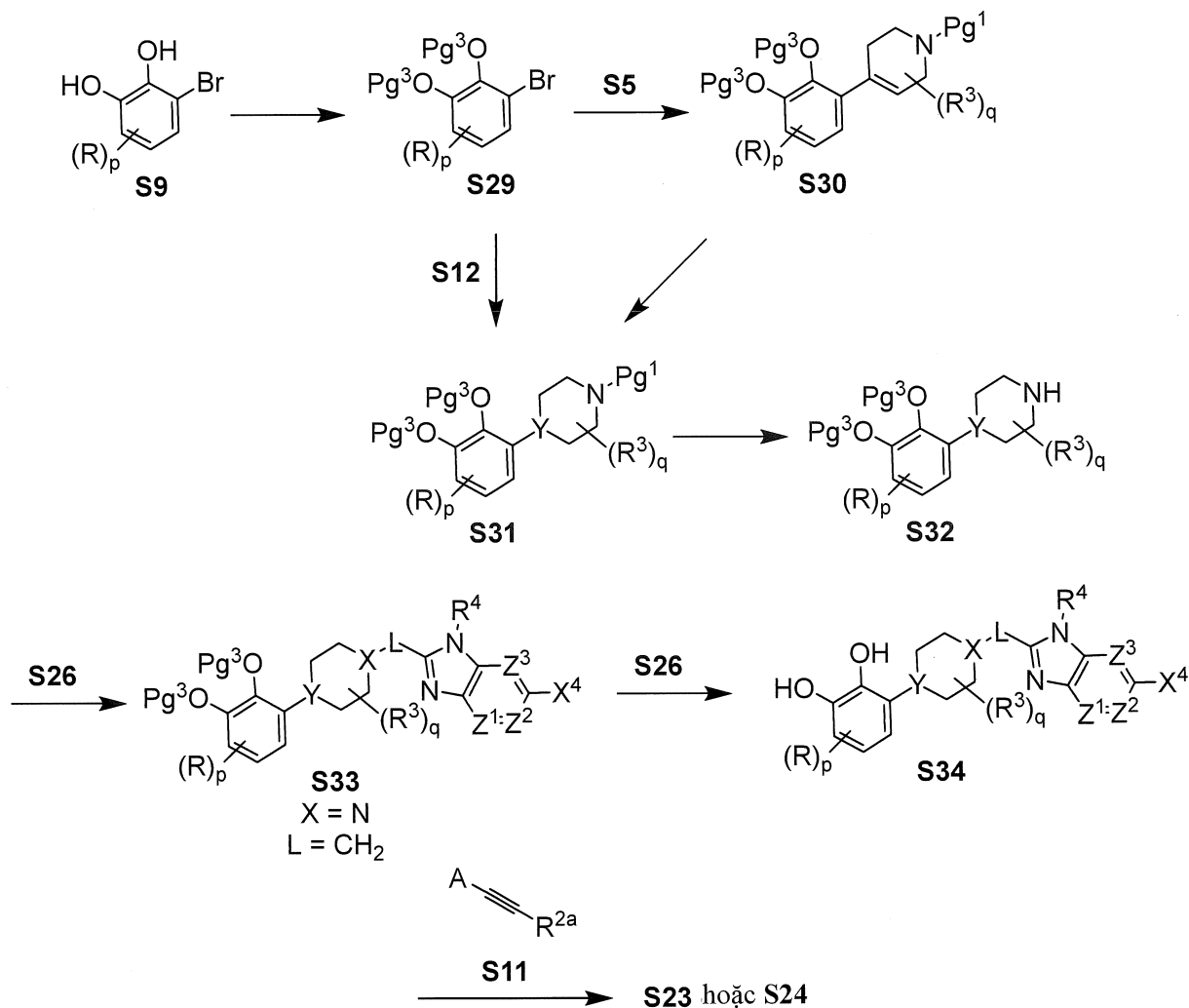
Sơ đồ 8



Hợp chất có công thức cấu tạo chung **S25** còn có thể được điều chế như được bàn luận trên Sơ đồ 9. Diol **S9** có thể được bảo vệ để tạo ra **S29**. Nhóm trimethylsilyletoxymethyl là nhóm bảo vệ được ưu tiên. Việc bảo vệ diol dưới dạng axetal tương ứng, ví dụ formaldehyt axetal, là cũng được ưu tiên. Tiếp theo, hợp chất **S29** có thể được phản ứng với axit boronic được thế hoặc boronat este (**S5**) và tiếp theo, khử olefin bằng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 1 để tạo ra các hợp chất có công thức chung **S31** trong đó $\text{Y} = \text{CH}$. Theo cách khác, hợp chất **S29** có thể được liên hợp với piperazin có công thức cấu tạo chung **S12** bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 3 để tạo ra **S31** trong đó $\text{Y} = \text{N}$. Hợp chất có công thức cấu tạo chung **S31** có thể được khử nhóm bảo vệ và tiếp theo, liên hợp với **S26** để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S33** bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 7. Theo cách khác, các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S33** có thể được điều chế từ **S32** bằng cách chuyển hóa **S32** thành dẫn xuất axit N-axetic tương ứng và tiếp theo, ngưng tụ với diamin **S21** như được mô tả trong các Sơ đồ 4 và 6. Việc khử nhóm bảo vệ **S33** bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết có thể tạo ra diol có công thức cấu tạo chung **S34** mà tiếp theo, có thể phản ứng với alkyns có công thức cấu tạo chung **S11** bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 2 để tạo ra **S23** hoặc **S24**. Theo cách khác, **S34** có thể được chuyển hóa thành **S23** hoặc

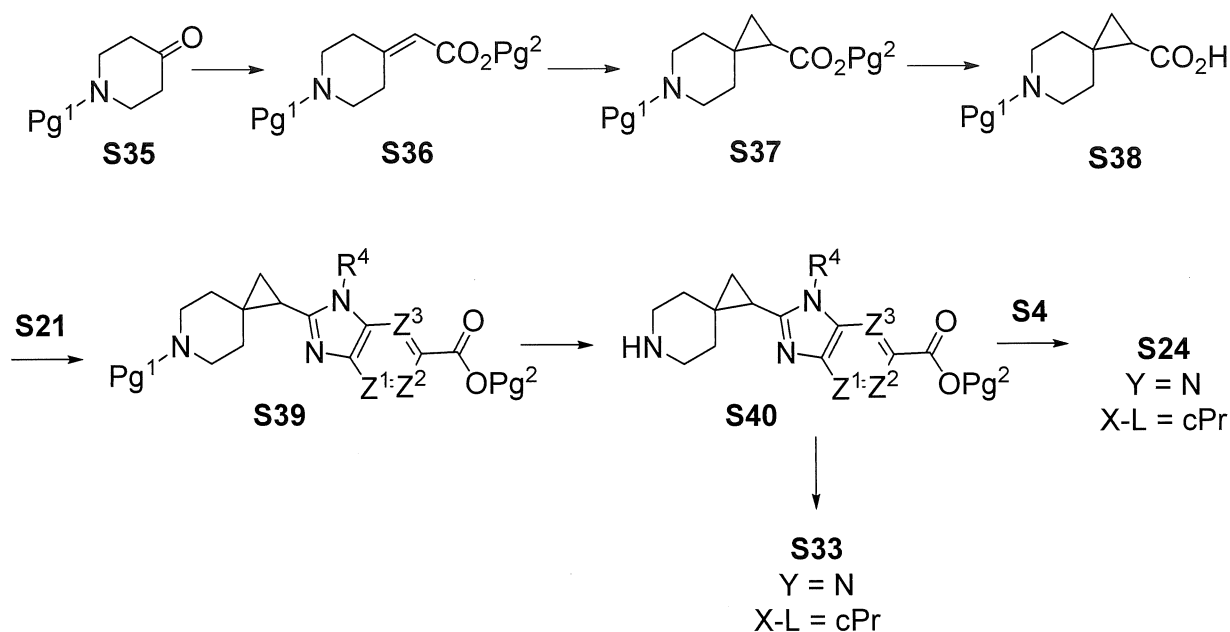
S24 bằng cách sử dụng aldehyt, keton hoặc các dẫn xuất của chúng, như được bàn luận trên Sơ đồ 2. Tiếp theo, hợp chất có công thức cấu tạo chung **S23** hoặc **S24** có thể được sử dụng để thu được các hợp chất có công thức cấu tạo **S25** bằng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 9



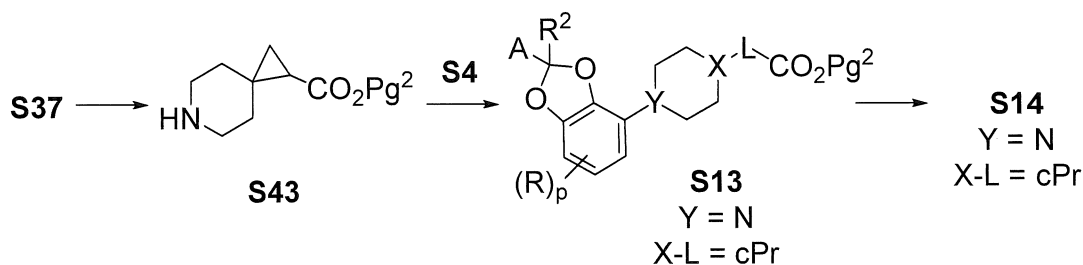
Hợp chất có công thức cấu tạo chung **S24** và **S33** trong đó $Y = N$ và $X-L$ = xyclopropyl có thể được điều chế như được bàn luận trên Sơ đồ 10. Piperidinon được bảo vệ **S35** có thể được đồng nhất hóa thành este **S36** chưa bão hòa bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trong lĩnh vực này đã biết rõ. Ví dụ, olefin hóa Horner-Wadsworth-Emmons **S42** với phosphonat, như ethyl (diethoxyphosphoryl)acetat, mà đã được khử proton bằng bazơ mạnh như lithi, natri hoặc kali tert-butoxit, có thể tạo ra **S36**. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung môi không proton như THF hoặc DME, ở nhiệt độ xung quanh từ 0 đến $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Việc chuyển hóa **S36** thành dẫn xuất xyclopropan **S37** có thể được thực hiện bằng xử lý bằng sulfoxoni ylid có nguồn gốc từ

trimethylsulfoxoni iodua và bazơ, như kali tert-butoxit hoặc natri hydrua. Việc khử nhóm bảo vệ **S37** và tiếp theo, liên hợp axit carboxylic **S38** thu được với **S21**, trong đó $X^4 = CO_2Pg^2$, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6 có thể tạo ra các hợp chất có công thức chung **S39**. Việc khử nhóm bảo vệ **S39** và liên hợp với **S4** bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 3 có thể tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S24** trong đó $Y = N$ và $X-L$ là xyclopropyl. Tiếp theo, hợp chất có công thức cấu tạo chung **S24** có thể được sử dụng để thu được các hợp chất có công thức cấu tạo **S25** bằng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6. Theo cách khác, **S40** có thể được phản ứng với **S29** bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 3 để tạo ra **S33** trong đó $Y = N$ và $X-L = \text{xyclopropyl}$. Tiếp theo, hợp chất có công thức cấu tạo chung **S33** có thể được sử dụng để thu được các hợp chất có công thức cấu tạo **S25** bằng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6 và 9. Sơ đồ 10



Theo cách khác, các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S25** trong đó $Y = N$ và $X-L$ là xyclopropyl có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 11. Việc loại bỏ Pg^1 từ **S37** tạo ra dẫn xuất piperidin **S43**. Việc liên hợp **S43** với **S4** theo cách tương tự với cách được mô tả trong Sơ đồ 3 tạo ra **S13** trong đó $Y = N$ và $X-L$ là xyclopropyl. Tiếp theo, việc khử nhóm bảo vệ có thể tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung **S14** mà tiếp theo, có thể được sử dụng để điều chế **S25** như được mô tả trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 11



Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là phần mô tả việc tổng hợp các hợp chất không giới hạn của sáng chế. Các hợp chất khác thuộc phạm vi của sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được minh họa trong các ví dụ này, độc lập hoặc kết hợp với các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nói chung, các thử nghiệm được thực hiện trong khí quyển trơ (nitơ hoặc argon), đặc biệt trong trường hợp sử dụng các chất phản ứng hoặc các hợp chất trung gian nhạy với oxy hoặc độ ẩm. Nói chung, các dung môi và chất phản ứng có bán trên thị trường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các dung môi khan được sử dụng khi thích hợp, thường là sản phẩm AcroSeal® từ Acros Organics, Aldrich® Sure/Seal™ từ Sigma-Aldrich, hoặc sản phẩm DriSolv® từ EMD Chemicals. Trong những trường hợp khác, các dung môi có bán trên thị trường được cho qua các cột chứa sàng phân tử 4Å (0,4nm), cho đến khi đạt các tiêu chuẩn QC dưới đây đối với nước: a) <100 ppm đối với diclometan, toluen, *N,N*-dimetylformamit, và tetrahydrofuran; b) <180 ppm đối với metanol, etanol, 1,4-dioxan, và diisopropylamin. Đối với các phản ứng rất nhạy, các dung môi được xử lý thêm bằng natri kim loại, canxi hydrua, hoặc sàng phân tử, và chưng cất ngay trước khi sử dụng. Nói chung, các sản phẩm được làm khô trong chân không trước khi đem dùng cho các phản ứng tiếp theo hoặc để thử nghiệm sinh học. Dữ liệu phổ khối được báo cáo từ thiết bị sắc ký lỏng-phổ khối (liquid chromatography-mass spectrometry - LCMS), thiết bị ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization - APCI) hoặc thiết bị sắc ký khí-phổ khối (gas chromatography-mass spectrometry - GCMS). Ký hiệu ♦ chỉ ra rằng kiểu chất đồng vị clo quan sát được trong phổ khối.

Việc tách bất đối xứng được sử dụng để tách các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của một số hợp chất trung gian trong quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế. Khi việc tách bất đối kết thúc, các chất đồng phân đối ảnh tách được được chỉ định là ENT-1 hoặc ENT-2 (hoặc DIAST-1 hoặc DIAST-2), theo thứ tự tách

của chúng. Theo một số phương án, các chất đồng phân đối ảnh được chỉ định là ENT-1 hoặc ENT-2 có thể được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để điều chế các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang khác. Trong trường hợp này, các chất đồng phân đối ảnh thu được điều chế được lần lượt được chỉ định là ENT-X1 và ENT-X2, theo nguyên liệu ban đầu của chúng; tương tự, các chất đồng phân không đối quang được điều chế được lần lượt chỉ định là DIAST-X1 và DIAST-X2, (hoặc DIAST theo nguyên liệu ban đầu của chúng. Danh pháp DIAST-Y và DIAST-Z được sử dụng tương tự, trong các quá trình tổng hợp sử dụng nhiều hợp chất trung gian.

Đối với các hợp chất có hai tâm bất đối xứng, chất đồng phân lập thể ở mỗi tâm lập thể được tách ở các thời điểm khác nhau. Việc chỉ định ENT-1 hoặc ENT-2 (hoặc DIAST-1 hoặc DIAST-2) của hợp chất trung gian hoặc ví dụ dùng để chỉ thứ tự tách cho việc tách được thực hiện ở bước tiếp theo. Cũng nhận thấy rằng khi tâm lập thể ở tâm bất đối xứng được tách trong hợp chất có hai hoặc nhiều tâm, các chất đồng phân đối ảnh tách được là chất đồng phân không đối quang của nhau. Bằng cách ví dụ, nhưng không giới hạn, các Ví dụ 15 và 16 có hai tâm bất đối xứng. Tâm bất đối xứng của xyclopropyl gốc được tách khi hợp chất trung gian **C36** được tách thành ENT-1, tạo ra hợp chất trung gian **P17**, và ENT-2, tạo ra hợp chất trung gian **P18**. Tiếp theo, **P18** được sử dụng trong quá trình điều chế **C70**, mà có một chất đồng phân lập thể được làm giàu ở cacbon bất đối của xyclopropyl và hỗn hợp gồm chất đồng phân lập thể ở dioxolan cacbon. Tiếp theo, **C70** được tách thành DIAST-Y1 ở dioxolan cacbon, tạo ra hợp chất trung gian **C71**, và DIAST-Y2 ở dioxolan cacbon, tạo ra hợp chất trung gian **C72**, trong đó các hợp chất trung gian này được làm giàu trong mỗi chất đồng phân lập thể riêng rẽ. Tiếp theo, **C71** được sử dụng để điều chế Ví dụ 15, mà được nhận dạng bằng tên là axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-aza-spiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X1, muối trifloaxetat [từ **P18** qua **C71**]. Trong các quy trình điều chế này, sau khi hỗn hợp được cho qua bước tách, tâm bất đối xứng được nhận dạng bằng “abs” gần tâm đó, với sự hiểu biết rằng chất đồng phân đối ảnh tách được có thể không phải là tinh khiết đồng phân đối ảnh. Thông thường, chất đồng phân đối ảnh được làm giàu ở mỗi tâm bất đối xứng là >90% nguyên liệu được tách. Tốt hơn nếu, chất đồng phân đối ảnh được làm giàu ở mỗi tâm là >98% của hỗn hợp.

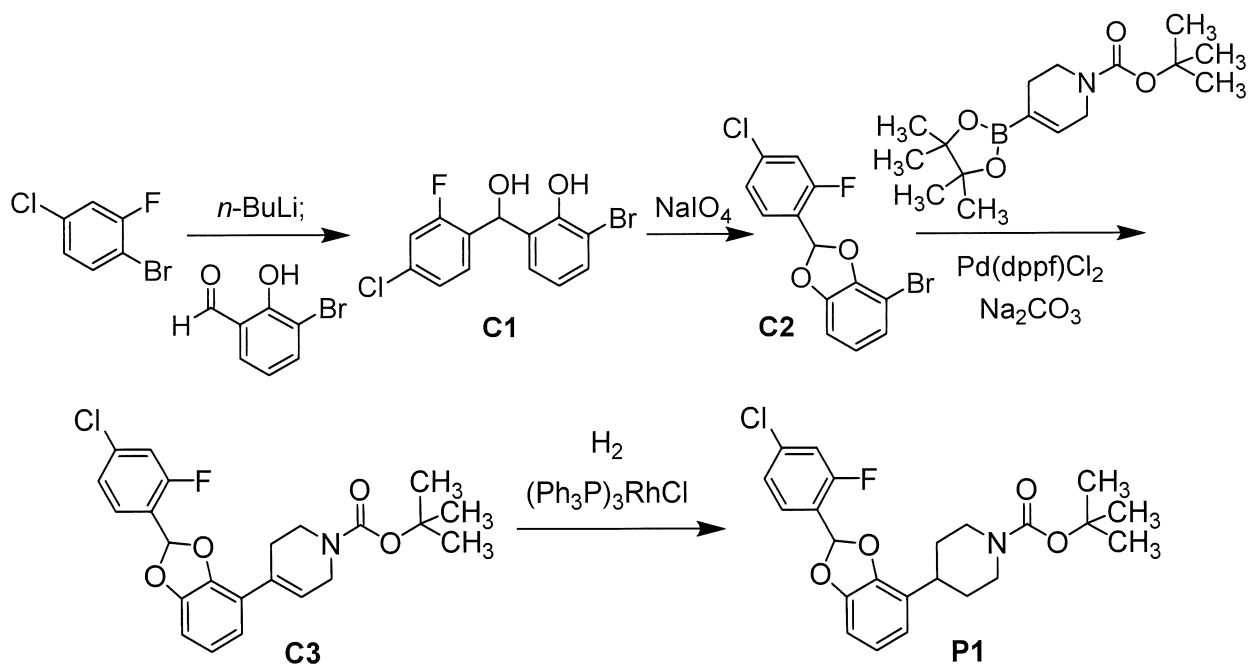
Trong một số ví dụ, sự quay quang của chất đồng phân đối ảnh được xác định

bằng phân cực kế. Theo dữ liệu quay quang xác định được (hoặc dữ liệu quay đặc hiệu), một chất đồng phân đối ảnh quay theo chiều kim đồng hồ được ký hiệu là (+)-chất đồng phân đối ảnh và một chất đồng phân đối ảnh quay ngược chiều kim đồng hồ được ký hiệu là (-)-chất đồng phân đối ảnh. Các hợp chất triệt quang được chỉ ra cho dù khi không có việc kéo hoặc hóa học lập thể được mô tả, hoặc bằng việc có mặt (+/-) liên sát cấu trúc; trong trường hợp sau, hóa học lập thể được chỉ ra thể hiện cấu hình tương đối (chứ không phải tuyệt đối) của các phần tử thay thế của hợp chất.

Các phản ứng tiến hành qua các hợp chất trung gian phát hiện được thường tiếp nối bằng LCMS, và để cho tiến hành chuyển hóa hoàn toàn trước khi bổ sung các chất phản ứng kế tiếp. Đối với các quy trình tổng hợp tham chiếu đến các quy trình trong các ví dụ hoặc phương pháp khác, thì điều kiện phản ứng (thời gian và nhiệt độ phản ứng) có thể thay đổi. Nói chung, các phản ứng được tiếp nối bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hoặc phổ khối, và làm sạch nếu thích hợp. Việc trình tinh chế trong các thử nghiệm khác nhau có thể khác nhau: nói chung, các dung môi và tỷ lệ dung môi được dùng để giải hấp/gradient được chọn sao cho tạo ra R_fs hoặc thời gian giữ thích hợp. Toàn bộ các nguyên liệu ban đầu trong các Ví dụ điều chế và Ví dụ có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này hoặc như được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ điều chế P1

tert-Butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (**P1**)



Bước 1. Tổng hợp 2-bromo-6-[(4-clo-2-flophenyl)(hydroxy)metyl]phenol (C1).

Thử nghiệm này được tiến hành thành hai mẻ có cùng quy mô. *n*-Butyllithi (dung dịch 2,5 M trong hexan; 32,8 mL, 82,0 mmol) được bổ sung từ từ vào $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ dung dịch chứa 1-bromo-4-clo-2-flobenzen (17,2 g, 82,1 mmol) trong dietyl ete (100 mL), trong khi nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được duy trì nhỏ hơn $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút, dung dịch chứa 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt (5,5 g, 27 mmol) trong dietyl ete (100 mL) được bổ sung từ từ vào, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì nhỏ hơn $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sau khi khuấy 1 giờ nữa ở $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua (50 mL) ở $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, và hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (100 mL). Hai mẻ được gom ở thời điểm này và chiết bằng etyl axetat (400 mL); lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (200 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 7% etyl axetat trong xăng) thu được **C1** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất kết hợp: 15,7 g, 47,4 mmol, 88%. ^1H NMR (400 Mhz, cloroform-*d*) δ 7,44 (dd, $J = 8,0, 1,5\text{ Hz}$, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,1, 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,15 (br dd, $J = 8,5, 2,1\text{ Hz}$, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,31 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 3,02 (br d, $J = 4,9\text{ Hz}$, 1H).

Bước 2. Tổng hợp 4-bromo-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol (C2).

Bổ sung dung dịch chứa natri periodat (25,4 g, 119 mmol) trong nước (105 mL) vào dung dịch chứa **C1** (15,7 g, 47,4 mmol) trong metanol (450 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 16 giờ, vào lúc đó nó được cô trong *chân không*. Sau khi cạn đã được pha loãng với diclometan (500 mL), nó được rửa bằng nước (500 mL). Tiếp theo, sấy khô dung dịch diclometan này trên natri sulfat, lọc, và cô trong *chân không*. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: xăng) tạo ra **C2** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 10,0 g, 30,3 mmol, 64%. Dữ liệu ^1H NMR sau thu được từ thử nghiệm được tiến hành theo cách tương tự nhưng với quy mô nhỏ hơn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (br dd, $J = 8, 2\text{ Hz}$, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 1,1\text{ Hz}$, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,9, 1,1\text{ Hz}$, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,1, 8,1\text{ Hz}$, 1H).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (C3).

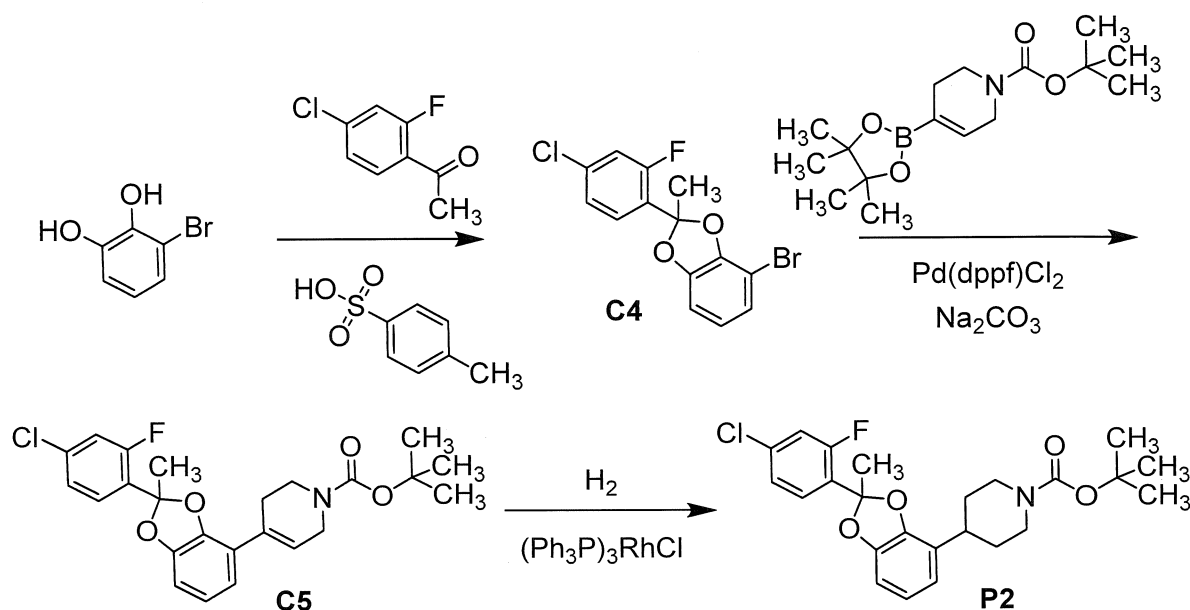
Bình phản ứng chứa huyền phù chứa **C2** (8,00 g, 24,3 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (9,01 g, 29,1 mmol), natri cacbonat (5,15 g, 48,6 mmol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) [Pd(dppf)Cl₂; 888 mg, 1,21 mmol] trong 1,4-dioxan (80 mL) và nước (32 mL) được tạo chân không và nạp nitơ. Chu kỳ tạo chân không được lặp lại hai lần, và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi *trong chân không*, cặn được phân bố giữa etyl axetat (200 mL) và nước (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (100 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Sắc ký trên silica gel (Gradient: 0% đến 4,3% etyl axetat trong xăng) tạo ra sản phẩm, mà nó được gom với chất từ phản ứng tương tự được tiến hành bằng cách sử dụng **C2** (2,00 g, 6,07 mmol) để thu được **C3** dưới dạng gôm màu vàng nhạt. Hiệu suất kết hợp: 10,3 g, 23,8 mmol, 78%. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,53 (dd, *J* = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 3H), 6,88 – 6,83 (m, 2H), 6,81 – 6,76 (m, 1H), 6,34 – 6,28 (br m, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 2H), 3,61 (br dd, *J* = 6, 5 Hz, 2H), 2,59 – 2,50 (br m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (P1**).**

Dung dịch chứa **C3** (10,3 g, 23,8 mmol) và tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua (chất xúc tác Wilkinson; 1,54 g, 1,66 mmol) trong metanol (100 mL) được khuấy ở 50 °C trong hydro (45 psi) trong 18 giờ. Tiếp theo, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm diatomit, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp và cho qua sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 9% etyl axetat trong ete dầu hỏa). Chất thu được được gom với chất từ phản ứng tương tự được tiến hành bằng cách sử dụng **C3** (1,67 g, 3,87 mmol) để thu được **P1** dưới dạng gôm không màu. Hiệu suất kết hợp: 10,3 g, 23,7 mmol, 86%. LCMS *m/z* 456,1♦ [M+Na⁺]. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,52 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,78 – 6,69 (m, 2H), 4,35 – 4,10 (br m, 2H), 2,89 – 2,71 (m, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ điều chế P2

tert-Butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (**P2**)



Bước 1. Tổng hợp 4-bromo-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol (C4).

Bổ sung 1-(4-clo-2-flophenyl)etanon (316 g, 1,83 mol) và axit *p*-toluensulfonic (6,02 g, 35,0 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromobenzen-1,2-diol (330 g, 1,75 mol) trong toluen (1,5 L). Thiết bị phản ứng được lắp bẫy Dean-Stark, và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 140 °C trong 60 giờ, vào lúc đó dung dịch này được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: xăng); **C4** thu được dưới dạng hỗn hợp của dầu và chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 158 g, 460 mmol, 26%. 1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*): δ 7,54 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,75 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 2,11 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (C5).

tert-Butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (62 g, 200 mmol) và natri cacbonat (100 g, 940 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C4** (58,0 g, 169 mmol) trong 1,4-dioxan (600 mL). Sau khi bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (6,0 g, 8,2 mmol), hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90 °C và khuấy trong 16 giờ. Tiếp theo, nước (500 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (2 x 500 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (2 x 500 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 9%

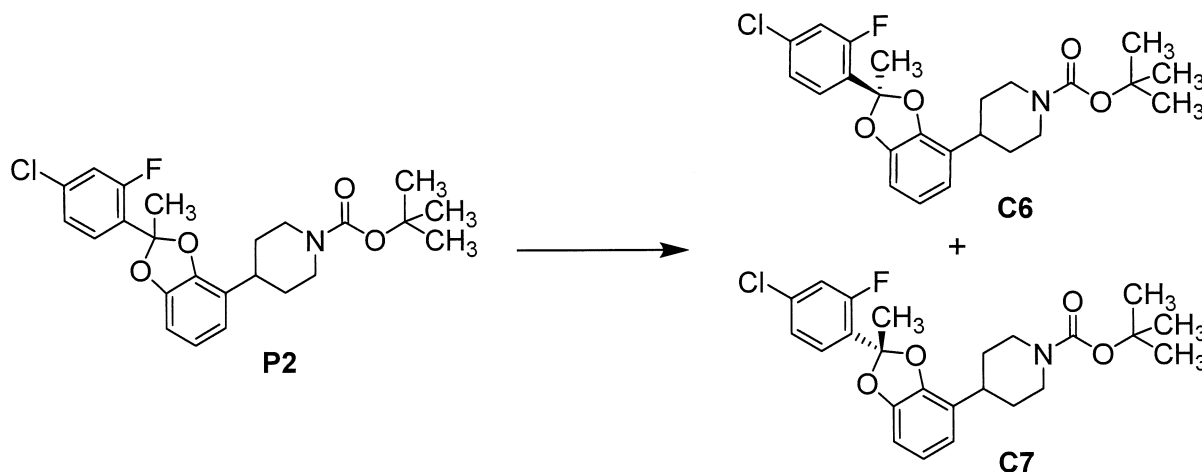
ethyl axetat trong xăng) tạo ra **C5** dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 56,0 g, 126 mmol, 75%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,50 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,83 – 6,77 (m, 2H), 6,74 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 5,4, 3,6$ Hz, 1H), 6,39 – 6,33 (br m, 1H), 4,14 – 4,08 (m, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 2H), 2,66 – 2,45 (m, 2H), 2,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,50 (s, 9H).

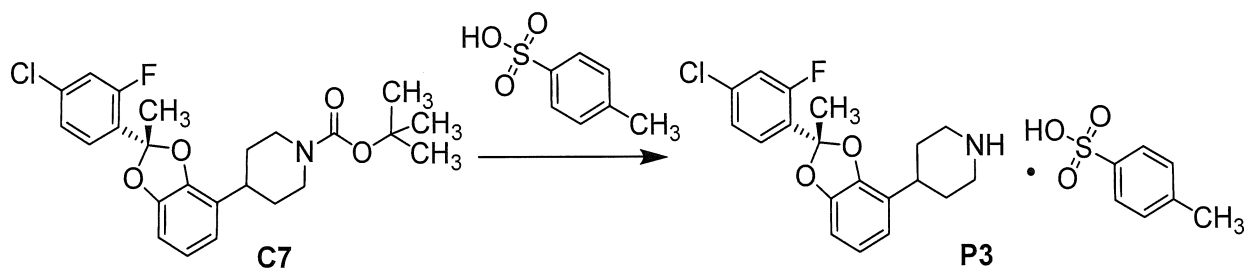
Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (P2**).**

Bổ sung tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua (chất xúc tác Wilkinson; 8,10 g, 8,75 mmol) vào dung dịch chứa **C5** (56,0 g, 126 mmol) trong metanol (200 mL), và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 50 °C trong 18 giờ trong hydro (45 psi). Tiếp theo, làm lạnh hỗn hợp xuống 25 °C và lọc qua diatomit. Cô đặc dịch lọc bằng *trong chân không* và tinh chế hai lần bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (cột thứ nhất – Gradient: 0% đến 9% ethyl axetat trong xăng; cột thứ hai – Gradient: 0% đến 2% ethyl axetat trong xăng), tạo ra **P2** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 37,0 g, 82,6 mmol, 66%. LCMS m/z 392,1♦ [(M – 2-metylprop-1-en)+H] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,51 (dd, $J = 8,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,66 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 4,37 – 4,13 (br m, 2H), 2,92 – 2,73 (m, 3H), 2,05 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,90 – 1,63 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ điều chế **P3**

4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, muối p-toluen-sulfonat (**P3**)





Bước 1. Tách tert-butyl 4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (C6) và tert-butyl 4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (C7).

Thực hiện tách hợp chất **P2** (75,2 g, 168 mmol) thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng sắc ký lỏng SFC (siêu tới hạn) [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 μ m; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,2% 1-aminopropan-2-ol)]. Hợp chất rửa giải thứ nhất được chỉ định là **C6**, và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là **C7**. Các cấu hình tuyệt đối được chỉ ra được chỉ định trên cơ sở của việc xác định công thức cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể được tiến hành trên **C8**, mà có nguồn gốc từ **C6** (xem dưới đây).

C6 - Hiệu suất: 38,0 g, 84,8 mmol, 50%. Thời gian lưu 3,64 phút [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol chứa 0,2% 1-aminopropan-2-ol; Gradient: 5% B trong 1,00 phút, tiếp theo, 5% đến 60% B trong 8,00 phút; Lưu lượng: 3,0 mL/phút; áp suất ngược: 120 Bar (12 MPa).

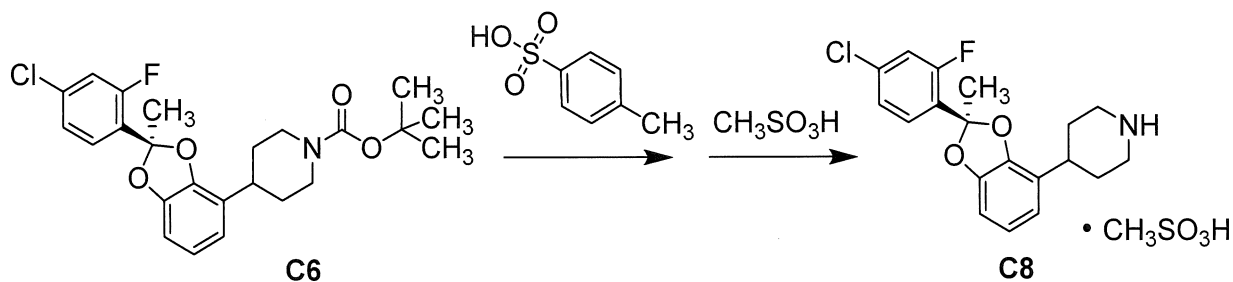
C7 - Hiệu suất: 36,8 g, 82,2 mmol, 49%. Thời gian giữ 4,19 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C6**).

Bước 2. Tổng hợp 4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin, muối p-toluensulfonat (P3).

Dung dịch chứa **C7** (1,62 g, 3,62 mmol) trong etyl axetat (36 mL) được xử lý bằng axit *p*-toluensulfonic monohydrat (791 mg, 4,16 mmol) và được đun nóng ở 45 °C. Sau 23 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và chất rắn được gom bằng cách lọc. Nó được rửa với hỗn hợp gồm etyl axetat và heptan (1:1, 2 x 15 mL) để thu được **P3** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,37 g, 2,63 mmol, 73%. LCMS m/z 348,1 $\diamond$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (v br s, 1H), 8,29 (v br s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H),

7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98 – 1,82 (m, 4H).

Chuyển hóa C6 thành 4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, metansulfonat muối (C8) để xác định hóa lập thể tuyệt đối



Axit *p*-toluensulfonic (377 mg, 2,19 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C6** (490 mg, 1,09 mmol) trong etyl axetat (5,5 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi pha loãng với một lượng etyl axetat bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được rửa lần lượt với dung dịch nước natri bicacbonat, nước, và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Hiệu suất: 375 mg, 1,08 mmol, 99%. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,59 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (br dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,74 – 6,67 (m, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 2H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,85 – 1,73 (m, 4H).

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do này (4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin) trong etyl axetat được điều chế và cho qua màn hình muối. Ở đây chỉ mô tả việc tạo thành muối metansulfonat. Hỗn hợp gồm axit metansulfonic (25 μL , 39 μmol) và dung dịch chứa chất nền (0,1 M; 0,25 mL, 25 μmol) được khuấy qua đêm. Tiếp theo, bổ sung một lượng đủ metanol vào để hòa tan chất rắn có mặt, và etyl axetat (3 mL) được bổ sung. Dung dịch thu được để cho bay hơi từ từ, không có khuấy, để thu được tinh thể của **C8**; một trong số các tinh thể này được sử dụng để xác định công thức cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể như được mô tả dưới đây.

Xác định cấu tạo của C8 bằng tia X tinh thể đơn

Phân tích tia X tinh thể đơn.

Tiến hành thu thập dữ liệu bằng nhiễu xạ kế Bruker D8 Quest ở nhiệt độ trong phòng. Dữ liệu thu thập từ việc quét omega và phi.

Công thức cấu tạo được giải thích bằng pha thực bằng cách sử dụng bộ phần mềm SHELX trong nhóm không gian trực giao $P2_12_12_1$. Cấu trúc được sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương tối thiểu với ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và tinh chỉnh bằng cách sử dụng các thông số thay thế dị hướng.

Việc tạo thành muối metansulfonat được xác nhận bằng sự chuyển proton N1_H1X_O4.

Các nguyên tử hydro nằm ở vị trí nito và oxy được phát hiện từ bản đồ độ lệch Fourier và được tinh chỉnh với khoảng cách giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt vào các vị trí đã tính toán và được để vào vị trí các nguyên tử mang chúng. Việc tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số chuyển vị đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Thực hiện phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng các phương pháp có thể (Hooft 2008) bằng cách sử dụng PLATON (Spek). Kết quả cho thấy rằng cấu trúc tuyệt đối đã được gán chính xác; phương pháp này tính ra rằng khả năng cấu trúc là đúng là 100%. Thông số Hooft được đưa ra là 0,06 với esd là 0,0012 và thông số Parson được đưa ra là 0,07 với esd là 0,009. Cấu hình tuyệt đối ở C7 được xác nhận là (*R*).

Đơn vị bất đối xứng bao gồm một phân tử của bazơ tự do proton hóa của **C8** và một phân tử của axit metansulfonic được khử proton. Chỉ số R cuối là 4,6%. Sai phân Fourier cuối cho thấy không có mật độ điện tử mất mát hoặc được đặt không đúng chỗ.

Tinh thể phù hợp, sự thu gom dữ liệu, và việc tinh chỉnh thông tin được tổng kết trong Bảng A. Sự phối trí nguyên tử, độ dài liên kết, góc liên kết, và thông số thay thế được nêu trong các Bảng B – D.

Phần mềm và tài liệu tham khảo

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H.

Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, và A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Bảng A. Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc của hợp chất **C8**

Công thức thực nghiệm	$C_{20}H_{23}ClFNO_5S$	
Trọng lượng công thức	443,90	
Nhiệt độ	296(2) K	
Bước sóng	1,54178 Å	
Hệ tinh thể	Tà phương	
Nhóm không gian	$P2_12_12_1$	
Kích thước ô mạng đơn vị	$a = 6,5348(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9,3688(7)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 35,214(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Thể tích	2155,9(3) Å ³	
Z	4	
Tỷ trọng (theo tính toán)	1,368 Mg/m ³	
Hệ số hấp thụ 2,823 mm ⁻¹		
$F(000)$	928	
Cỡ tinh thể	0,480 x 0,100 x 0,040 mm ³	
Khoảng theta đối với dữ liệu thu thập	2,509 đến 70,483°	
Khoảng chỉ số	$-7 \leq h \leq 7$, $-11 \leq k \leq 8$, $-$	
$42 \leq l \leq 42$		
Phản xạ thu thập được	16311	
Phản xạ độc lập	4035 [$R_{int} = 0,0638$]	
Bổ sung cho theta = 67,679° 99,0%		
Hiệu chỉnh độ hấp thụ	Thực nghiệm	
Phương pháp tinh chỉnh đầy đủ trên F^2	Bình phương tối thiểu với ma trận	
Dữ liệu/ Giới hạn/ thông số	4035 / 2 / 271	
Mức phù hợp trên F^2	0,832	
Chỉ số R cuối [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0463$, $wR2 = 0,1227$	
Các chỉ số R R (tất cả số liệu)	$R1 = 0,0507$, $wR2 = 0,1294$	
Thông số cấu trúc tuyệt đối -0,003(18)		
Hệ số dập tắt 0,0051 (6)		
Sai lệch lớn nhất của đỉnh và hố	0,256 và -0,305 e.Å ⁻³	

Bảng B. Các tọa độ phối trí nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số mức dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp chất **C8**. $U(\text{eq})$ được xác định là một phần ba vết của tenxơ U^{ij} được trực giao hóa.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	3842(2)	9910(1)	5317(1)	57(1)
Cl(1)	-1625(2)	-718(1)	6588(1)	80(1)
O(1)	6138(4)	3727(3)	6876(1)	53(1)
F(1)	639(5)	3071(4)	7503(1)	89(1)
O(2)	3445(4)	5043(3)	7117(1)	57(1)
O(4)	2909(6)	11013(4)	5082(1)	78(1)
O(3)	3708(7)	10299(4)	5708(1)	83(1)
N(1)	10461(5)	2909(4)	5493(1)	56(1)
C(9)	5652(6)	4826(4)	6629(1)	44(1)
C(1)	3361(7)	1662(4)	6697(1)	53(1)
C(6)	2957(6)	2523(4)	7012(1)	49(1)
C(10)	4075(6)	5613(4)	6776(1)	47(1)
C(14)	6628(6)	5138(4)	6294(1)	47(1)
O(5)	5833(7)	9578(4)	5179(1)	96(1)
C(15)	8265(6)	4182(4)	6130(1)	49(1)
C(5)	1105(7)	2270(5)	7190(1)	59(1)
C(16)	7309(6)	3048(5)	5874(1)	54(1)
C(2)	1971(7)	670(4)	6567(1)	55(1)
C(4)	-286(7)	1288(5)	7080(1)	64(1)
C(7)	4448(6)	3667(4)	7142(1)	52(1)
C(13)	5876(8)	6374(5)	6113(1)	60(1)
C(11)	3359(7)	6819(4)	6602(1)	57(1)
C(8)	5296(8)	3485(6)	7537(1)	64(1)
C(19)	9905(7)	4976(6)	5902(1)	67(1)
C(17)	8902(7)	2063(5)	5702(1)	59(1)
C(12)	4316(8)	7178(5)	6263(1)	65(1)

C(3)	150(7)	497(4)	6756(1)	56(1)
C(18)	11476(7)	3977(6)	5738(1)	73(1)
C(20)	2328(14)	8399(7)	5260(2)	117(3)

Bảng C. Độ dài liên kết [Å] và góc liên kết [°] của hợp chất **C8**.

S(1)-O(5)	1,423(4)	C(4)-C(3)	1,389(6)
S(1)-O(3)	1,428(3)	C(4)-H(4)	0,9300
S(1)-O(4)	1,458(3)	C(7)-C(8)	1,506(6)
S(1)-C(20)	1,738(6)	C(13)-C(12)	1,373(7)
Cl(1)-C(3)	1,729(5)	C(13)-H(13)	0,9300
O(1)-C(9)	1,385(4)	C(11)-C(12)	1,388(7)
O(1)-C(7)	1,449(4)	C(11)-H(11)	0,9300
F(1)-C(5)	1,367(4)	C(8)-H(8A)	0,9600
O(2)-C(10)	1,376(4)	C(8)-H(8B)	0,9600
O(2)-C(7)	1,449(4)	C(8)-H(8C)	0,9600
N(1)-C(18)	1,478(6)	C(19)-C(18)	1,505(7)
N(1)-C(17)	1,486(5)	C(19)-H(19A)	0,9700
N(1)-H(1X)	0,99(2)	C(19)-H(19B)	0,9700
N(1)-H(1Y)	0,97(2)	C(17)-H(17A)	0,9700
C(9)-C(10)	1,369(5)	C(17)-H(17B)	0,9700
C(9)-C(14)	1,375(5)	C(12)-H(12)	0,9300
C(1)-C(2)	1,378(6)	C(18)-H(18A)	0,9700
C(1)-C(6)	1,395(5)	C(18)-H(18B)	0,9700
C(1)-H(1)	0,9300	C(20)-H(20A)	0,9600
C(6)-C(5)	1,384(6)	C(20)-H(20B)	0,9600
C(6)-C(7)	1,519(6)	C(20)-H(20C)	0,9600
C(10)-C(11)	1,369(5)		
C(14)-C(13)	1,409(6)	O(5)-S(1)-O(3)	116,2(3)
C(14)-C(15)	1,509(5)	O(5)-S(1)-O(4)	110,1(2)
C(15)-C(16)	1,527(5)	O(3)-S(1)-O(4)	109,9(2)

C(15)-C(19)	1,531(6)	O(5)-S(1)-C(20)	107,6(4)
C(15)-H(15)	0,9800	O(3)-S(1)-C(20)	106,6(3)
C(5)-C(4)	1,351(7)	O(4)-S(1)-C(20)	105,9(4)
C(16)-C(17)	1,518(6)	C(9)-O(1)-C(7)	105,0(3)
C(16)-H(16A)	0,9700	C(10)-O(2)-C(7)	105,2(3)
C(16)-H(16B)	0,9700	C(18)-N(1)-C(17)	112,3(3)
C(2)-C(3)	1,372(6)	C(18)-N(1)-H(1X)	107(3)
C(2)-H(2)	0,9300	C(17)-N(1)-H(1X)	113(3)
C(18)-N(1)-H(1Y)	113(3)	C(1)-C(2)-H(2)	120,3
C(17)-N(1)-H(1Y)	103(3)	C(5)-C(4)-C(3)	117,5(4)
H(1X)-N(1)-H(1Y)	108(4)	C(5)-C(4)-H(4)	121,2
C(10)-C(9)-C(14)	124,1(3)	C(3)-C(4)-H(4)	121,2
C(10)-C(9)-O(1)	109,6(3)	O(1)-C(7)-O(2)	105,7(3)
C(14)-C(9)-O(1)	126,3(3)	O(1)-C(7)-C(8)	108,7(3)
C(2)-C(1)-C(6)	121,9(4)	O(2)-C(7)-C(8)	108,8(3)
C(2)-C(1)-H(1)	119,0	O(1)-C(7)-C(6)	108,7(3)
C(6)-C(1)-H(1)	119,0	O(2)-C(7)-C(6)	108,6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	115,3(4)	C(8)-C(7)-C(6)	115,8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	123,0(3)	C(12)-C(13)-C(14)	122,4(4)
C(1)-C(6)-C(7)	121,7(4)	C(12)-C(13)-H(13)	118,8
C(9)-C(10)-C(11)	122,1(4)	C(14)-C(13)-H(13)	118,8
C(9)-C(10)-O(2)	110,3(3)	C(10)-C(11)-C(12)	115,6(4)
C(11)-C(10)-O(2)	127,5(4)	C(10)-C(11)-H(11)	122,2
C(9)-C(14)-C(13)	113,6(4)	C(12)-C(11)-H(11)	122,2
C(9)-C(14)-C(15)	122,1(3)	C(7)-C(8)-H(8A)	109,5
C(13)-C(14)-C(15)	124,2(3)	C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
C(14)-C(15)-C(16)	110,4(3)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(14)-C(15)-C(19)	114,1(3)	C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
C(16)-C(15)-C(19)	108,4(3)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
C(14)-C(15)-H(15)	107,9	H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5
C(16)-C(15)-H(15)	107,9	C(18)-C(19)-C(15)	112,2(4)
C(19)-C(15)-H(15)	107,9	C(18)-C(19)-H(19A)	109,2

C(4)-C(5)-F(1)	117,2(4)	C(15)-C(19)-H(19A)	109,2
C(4)-C(5)-C(6)	125,0(4)	C(18)-C(19)-H(19B)	109,2
F(1)-C(5)-C(6)	117,9(4)	C(15)-C(19)-H(19B)	109,2
C(17)-C(16)-C(15)	112,2(3)	H(19A)-C(19)-H(19B)	107,9
C(17)-C(16)-H(16A)	109,2	N(1)-C(17)-C(16)	110,1(3)
C(15)-C(16)-H(16A)	109,2	N(1)-C(17)-H(17A)	109,6
C(17)-C(16)-H(16B)	109,2	C(16)-C(17)-H(17A)	109,6
C(15)-C(16)-H(16B)	109,2	N(1)-C(17)-H(17B)	109,6
H(16A)-C(16)-H(16B)	107,9	C(16)-C(17)-H(17B)	109,6
C(3)-C(2)-C(1)	119,4(4)	H(17A)-C(17)-H(17B)	108,2
C(3)-C(2)-H(2)	120,3	C(13)-C(12)-C(11)	122,1(4)
C(1)-C(2)-H(2)	120,3	C(13)-C(12)-H(12)	118,9
		C(11)-C(12)-H(12)	118,9
C(2)-C(3)-C(4)	120,8(4)	H(18A)-C(18)-H(18B)	108,2
C(2)-C(3)-Cl(1)	119,6(3)	S(1)-C(20)-H(20A)	109,5
C(4)-C(3)-Cl(1)	119,6(3)	S(1)-C(20)-H(20B)	109,5
N(1)-C(18)-C(19)	109,9(3)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109,5
N(1)-C(18)-H(18A)	109,7	S(1)-C(20)-H(20C)	109,5
C(19)-C(18)-H(18A)	109,7	H(20A)-C(20)-H(20C)	109,5
N(1)-C(18)-H(18B)	109,7	H(20B)-C(20)-H(20C)	109,5
C(19)-C(18)-H(18B)	109,7		

Các biến đổi đối xứng được dùng để tạo các nguyên tử tương đương.

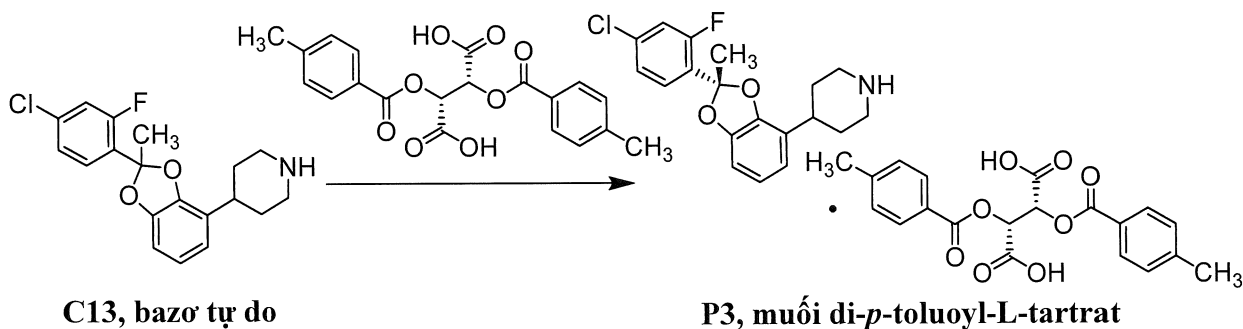
Bảng D. Thông số mức dịch chuyển không đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp **C8**. Số mũ của thừa số dịch chuyển không đẳng hướng có dạng: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	73(1)	48(1)	48(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
Cl(1)	81(1)	78(1)	81(1)	-8(1)	1(1)	-8(1)

O(1)	54(1)	50(1)	56(1)	14(1)	10(1)	17(1)
F(1)	83(2)	103(2)	79(2)	-40(2)	38(2)	-6(2)
O(2)	66(2)	49(1)	54(1)	2(1)	11(1)	18(1)
O(4)	87(2)	84(2)	64(2)	19(2)	17(2)	21(2)
O(3)	122(3)	80(2)	47(1)	-3(1)	7(2)	-13(2)
N(1)	47(2)	73(2)	48(2)	7(2)	3(1)	11(2)
C(9)	51(2)	38(2)	44(2)	2(1)	-7(1)	2(2)
C(1)	63(2)	46(2)	50(2)	5(2)	21(2)	13(2)
C(6)	55(2)	47(2)	45(2)	5(1)	11(2)	19(2)
C(10)	55(2)	39(2)	46(2)	-5(1)	-4(2)	6(2)
C(14)	54(2)	46(2)	42(2)	0(1)	-9(2)	-5(2)
O(5)	88(2)	88(3)	113(3)	-24(2)	13(2)	21(2)
C(15)	47(2)	61(2)	40(2)	3(2)	-3(1)	-2(2)
C(5)	60(2)	62(2)	54(2)	-6(2)	19(2)	13(2)
C(16)	43(2)	53(2)	65(2)	-4(2)	8(2)	-6(2)
C(2)	72(3)	49(2)	45(2)	2(2)	16(2)	14(2)
C(4)	57(2)	68(3)	65(2)	-3(2)	23(2)	6(2)
C(7)	54(2)	50(2)	51(2)	7(2)	12(2)	16(2)
C(13)	81(3)	54(2)	46(2)	9(2)	-4(2)	4(2)
C(11)	70(3)	46(2)	54(2)	-8(2)	-14(2)	17(2)
C(8)	69(3)	71(3)	51(2)	4(2)	4(2)	15(2)
C(19)	54(2)	78(3)	70(3)	-13(2)	2(2)	-25(2)
C(17)	54(2)	57(2)	67(2)	-3(2)	8(2)	3(2)
C(12)	96(3)	43(2)	56(2)	5(2)	-14(2)	13(2)
C(3)	64(2)	52(2)	52(2)	4(2)	2(2)	14(2)
C(18)	43(2)	103(4)	73(3)	7(3)	3(2)	-18(2)
C(20)	153(7)	87(4)	110(5)	-14(4)	-6(5)	-57(5)

Điều chế P3, muối di-p-toluoyl-L-tartrat

Muối 4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, di-p-toluoyl-L-tartrat (**P3**, muối di-p-toluoyl-L-tartrat).

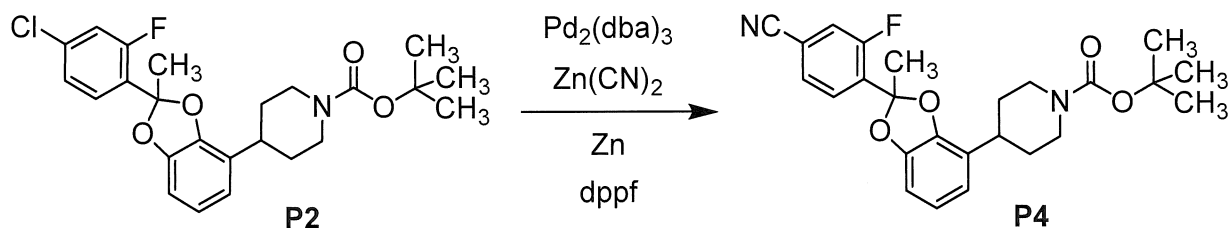


Dung dịch chứa **C13, bazơ tự do** (519 mg, 1,49 mmol) và axit di-*p*-toluoyl-L-tartric (278 mg, 0,719 mmol) trong axetonitril (7,5 mL) được khuấy ở 50 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng ở 0,2 °C/phút. Sau 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được đun nóng đến 65 °C và nạp axetonitril (15 mL). Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng ở 0,2 °C/phút. Sau 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được đun nóng đến 54 °C. Sau 3 giờ, chất rắn được gom bằng cách lọc, và sấy khô trong lò chân không ở 35 °C trong nitơ, tạo ra **P3, muối di-*p*-toluoyl-L-tartrat** dưới dạng chất rắn màu trắng (217 mg, 0,296 mmol, 20%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 82%).

Dung dịch chứa **P3, muối di-*p*-toluoyl-L-tartrat** (217 mg, 0,296 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 82%) trong axetonitril (8,0 mL) ở 50 °C được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng với tốc độ 0,2 °C/phút. Sau 15 giờ, chất rắn được gom bằng cách lọc, và sấy khô trong lò chân không ở 35 °C trong nitơ, tạo ra **P3, muối di-*p*-toluoyl-L-tartrat** dưới dạng chất rắn màu trắng (190 mg, 0,259 mmol, 88%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 88%). LCMS m/z 348,1♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,9 – 8,5 (br s, 2H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 6,7, 2,5$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,37 – 3,28 (m, 2H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 3,05 – 2,89 (m, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,92 – 1,80 (m, 4H). Thời gian giữ: Đỉnh 1 (4,97 phút, phụ) và Đỉnh 2 (5,31 phút, chính) {Cột: Chiralpak IC-U 3,0 x 50 mm, 1,6 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 0,1% isopropylamin trong metanol; Gradient: 10% B trong 5,00 phút, tiếp theo, 45% B trong 0,6 phút; Lưu lượng: 1,7 mL/phút; áp suất ngược: 130 Bar (13 MPa).

Ví dụ điều chế P4

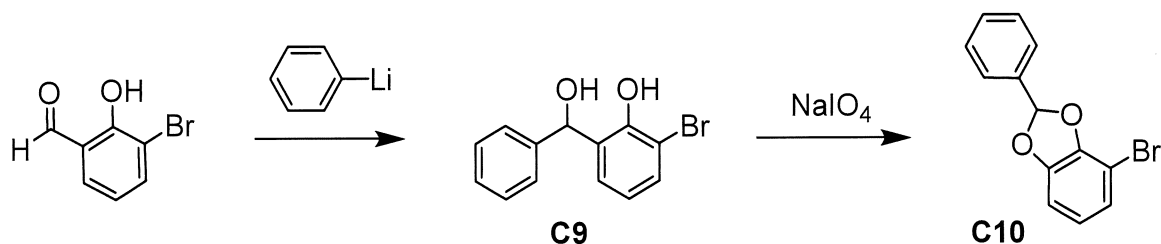
tert-Butyl 4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (**P4**)

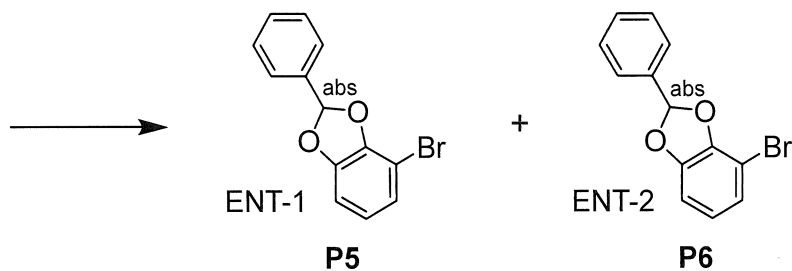


Huyền phù chứa **P2** (2,00 g, 4,46 mmol), kẽm xyanua (734 mg, 6,25 mol), kẽm (70,1 mg, 1,07 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (dppf; 198 mg, 0,357 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (164 mg, 0,179 mmol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (20 mL) được khuấy ở 120 °C trong 16 giờ, vào lúc đó nó được lọc. Dịch lọc được trộn với nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL); tiếp theo, gom các lớp hữu cơ, rửa lần lượt với nước (30 mL) và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (20 mL), và cô trong *chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 30% etyl axetat trong xăng) thu được chất rắn, mà nó được xử lý bằng axetonitril (15 mL) và nước (15 mL) và cho qua làm đông khô nhanh. Quy trình này tạo ra **P4** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 1,17 g, 2,67 mmol, 60%. LCMS *m/z* 461,3 [M+Na⁺]. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) 7,71 (dd, *J* = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 10,0, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, hợp phần của kiểu ABC, *J* = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, hợp phần của kiểu ABC, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, hợp phần của kiểu ABC, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 4,37 – 4,14 (br m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,89 – 1,62 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Các hợp chất của các ví dụ điều chế chuẩn bị **P5** và **P6**

4-Bromo-2-phenyl-1,3-benzodioxol, ENT-1 (**P5**) và 4-Bromo-2-phenyl-1,3-benzodioxol, ENT-2 (**P6**)





Bước 1. Tổng hợp 2-bromo-6-[hydroxy(phenyl)metyl]phenol (C9).

Phenyllithi (dung dịch 1,9 M trong 1-butoxybutan; 78,5 mL, 149 mmol) được bổ sung từ từ vào $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ dung dịch chứa 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt (10,0 g, 49,7 mmol) trong tetrahydrofuran (70 mL), với tốc độ để duy trì nhiệt độ phản ứng nhỏ hơn $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Huyền phù thu được được khuấy ở $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 1 giờ, và tiếp theo, để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, vào lúc đó nó được rót vào dung dịch nước amoni clorua ở $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (30 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (30 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 5% etyl axetat trong xăng) tạo ra **C9** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 6,11 g, 21,9 mmol, 44%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,45 – 7,28 (m, 6H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,06 (br d, $J = 7,7\text{ Hz}$, 1H), 6,77 (dd, $J = 7,9, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 6,06 (br s, 1H), 2,89 (br s, 1H).

Bước 2. Tổng hợp 4-bromo-2-phenyl-1,3-benzodioxol (C10).

Bổ sung dung dịch chứa natri periodat (11,7 g, 54,7 mmol) trong nước (175 mL) vào dung dịch chứa **C9** (6,11 g, 21,9 mmol) trong metanol (370 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 40 giờ, vào lúc đó phần lớn metanol được loại bỏ bằng cách cô trong chân không. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (5 x 100 mL), và gom lớp hữu cơ, rửa lần lượt với dung dịch nước natri sulfit (100 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (100 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tiến hành sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải: xăng) tạo ra **C10** dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất: 4,50 g, 16,2 mmol, 74%. LCMS m/z 278,5 (quan sát thấy mẫu đồng vị brom) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,0, 1,4\text{ Hz}$, 1H), 6,79 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,8, 1,4\text{ Hz}$, 1H), 6,75 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,9, 7,8\text{ Hz}$, 1H).

Bước 3. Tách 4-bromo-2-phenyl-1,3-benzodioxol, ENT-1 (**P5**) và 4-bromo-2-phenyl-1,3-benzodioxol, ENT-2 (**P6**).

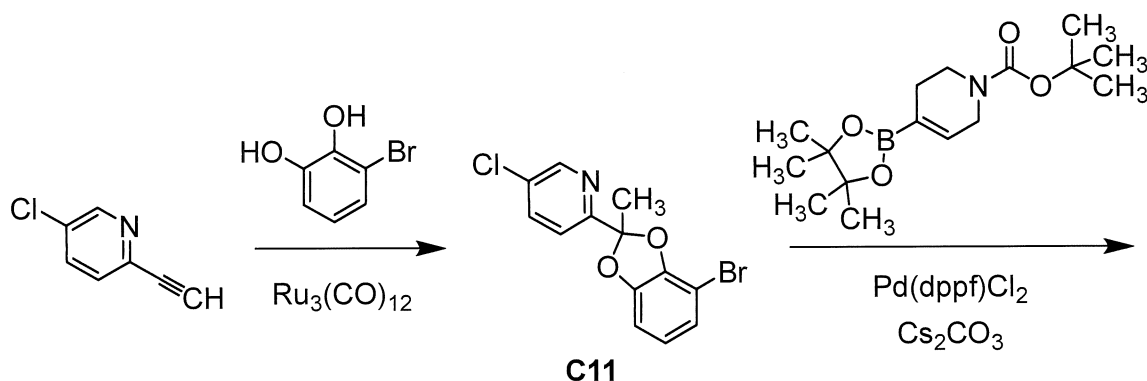
Các chất đồng phân đối ảnh bao gồm **C10** (5,00 g, 18,0 mmol) được tách bằng cách sử dụng SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 μ m; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được chỉ định là ENT-1 (**P5**), và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là ENT-2 (**P6**); cả hai đều thu được dưới dạng dầu màu vàng.

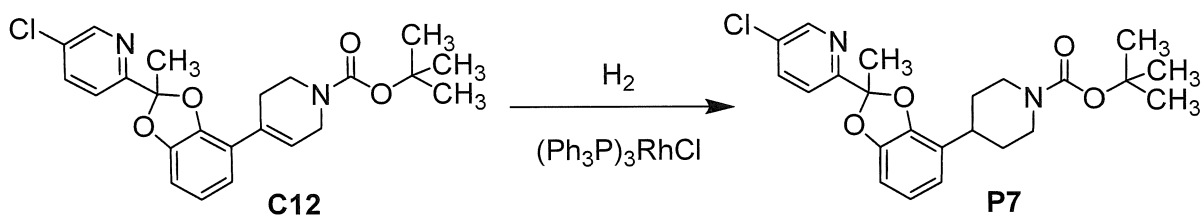
P5 Hiệu suất: 2,20 g, 7,94 mmol, 44%. LCMS m/z 277,0 (quan sát thấy mẫu đồng vị brom) $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 6,80 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,75 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,9, 7,8$ Hz, 1H). Thời gian lưu 3,28 phút (Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 4,6 x 150 mm, 5 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,05% dietylamin; Gradient: 5% đến 40% B trong 5,5 phút; Lưu lượng: 2,5 mL/phút).

P6 Hiệu suất: 2,00 g, 7,22 mmol, 40%. LCMS m/z 276,9 (quan sát thấy mẫu đồng vị brom) $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,75 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H). Thời gian giữ 3,73 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **P5**).

Ví dụ điều chế **P7**

tert-Butyl 4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (**P7**)





Bước 1. Tổng hợp 2-(4-bromo-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl)-5-clopyridin (C11).

Hỗn hợp gồm 5-clo-2-etynylpyridin (1,80 g, 13,1 mmol), 3-bromobenzen-1,2-diol (2,47 g, 13,1 mmol), và triruteni dodecacacbonyl (167 mg, 0,261 mmol) trong toluen (25 mL) được khử khí trong 1 phút và tiếp theo, được đun nóng ở 100 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và lọc qua đệm đất tảo diatomit; dịch lọc được cô trong *chân không* và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 1% etyl axetat trong xăng) để tạo ra **C11** dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 1,73 g, 5,30 mmol, 40%. LCMS m/z 325,6 (quan sát thấy mẫu đồng vị brom-clo) $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,63 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,71 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,4, 0,7$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,76 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,72 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,0, 7,8$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (C12).

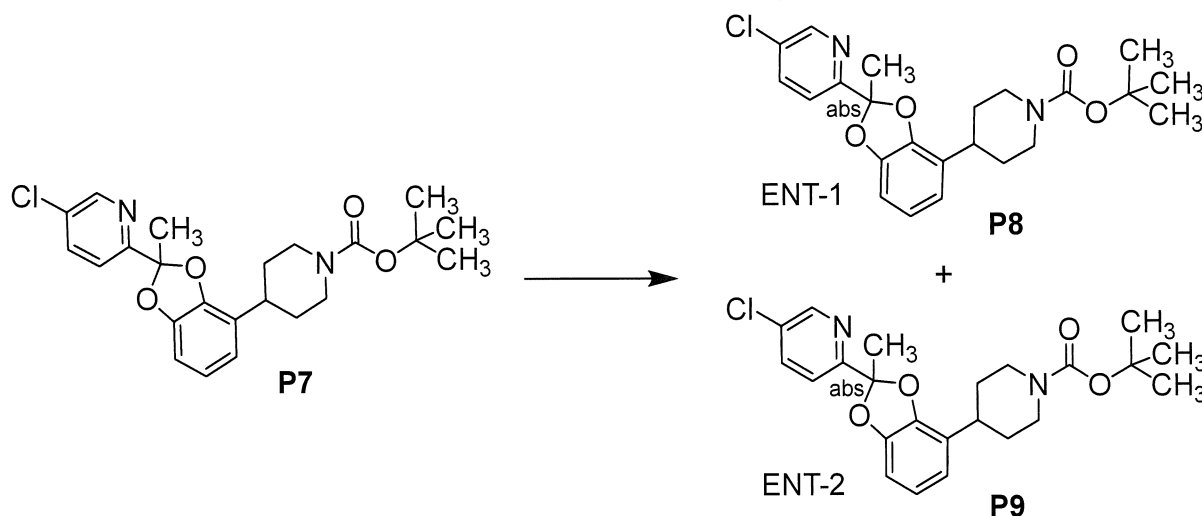
[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (388 mg, 0,530 mmol) được bổ sung vào huyền phù của **C11** (1,73 g, 5,30 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,64 g, 5,30 mmol), và xeri cacbonat (5,18 g, 15,9 mmol) trong 1,4-dioxan (35 mL) và nước (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90 °C trong 4 giờ, vào lúc đó nó được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và nước (5 mL). Lớp hữu cơ được cô trong chân không và cần được cho qua sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 5% etyl axetat trong xăng), tạo ra **C12** dưới dạng gồm màu vàng. Hiệu suất: 1,85 g, 4,31 mmol, 81%. LCMS m/z 451,0♦ $[M+Na]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,62 (dd, $J = 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 2H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 6,39 – 6,33 (br m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 2,60 – 2,51 (br m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (P7).

Dung dịch chứa **C12** (2,61 g, 6,08 mmol) và tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua (chất xúc tác Wilkinson; 563 mg, 0,608 mmol) trong metanol (100 mL) được khử khí trong chân không và tiếp theo, làm sạch bằng hydro; chu kỳ làm sạch bằng chân không này được tiến hành tổng số ba lần. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60 °C trong hydro (50 psi) trong 16 giờ, vào lúc đó nó được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 10% ethyl axetat trong xăng); gom chất thu được với chất từ quá trình hydro hóa tương tự được tiến hành trên **C12** (110 mg, 0,256 mmol) để tạo ra **P7** dưới dạng gom màu vàng nhạt. Hiệu suất kết hợp: 2,05 g, 4,76 mmol, 75%. LCMS m/z 431,3♦ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, một nửa của AB vạch bốn, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 7,7$ Hz, 1H), 6,72 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,68 (br d, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,32 – 4,12 (br m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90 – 1,62 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Các hợp chất của các ví dụ điều chế chuẩn bị P8 và P9

tert-Butyl 4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat, ENT-1 (**P8**) và tert-Butyl 4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat, ENT-2 (**P9**)



Thực hiện tách hợp chất **P7** (500 mg, 1,16 mmol) thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng SFC [Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 µm; Pha động:

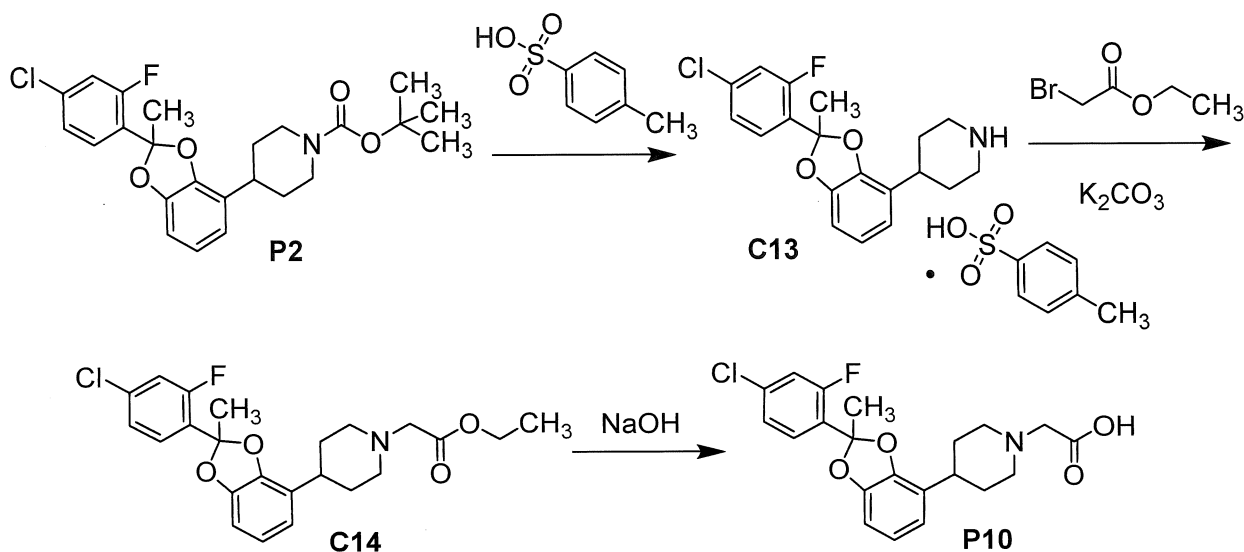
9:1 cacbon dioxit / [2-propanol chứa 0,2% (amoniac 7 M trong metanol)]}. chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được chỉ định là ENT-1 (**P8**), và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là ENT-2 (**P9**).

P8 Hiệu suất: 228 mg, 0,529 mmol, 46%. Thời gian lưu 4,00 phút {Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: [2-propanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Gradient: 5% B trong 1,00 phút, tiếp theo, 5% đến 60% B trong 8,00 phút; Lưu lượng: 3,0 mL/phút; áp suất ngược: 120 Bar (13 MPa).

P9 Hiệu suất: 229 mg, 0,531 mmol, 46%. Thời gian giữ 4,50 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **P8**).

Ví dụ điều chế **P10**

Axit {4-[2-(4-Clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}axetic (**P10**)



*Bước 1. Tổng hợp muối 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, p-toluensulfonat (**C13**).*

Dung dịch chứa **P2** (5,0 g, 11 mmol) và axit *p*-toluensulfonic (4,81 g, 27,9 mmol) trong etyl axetat (100 mL) được khuấy ở 60 °C trong 2 giờ, vào lúc đó nó được cô trong chân không để thu được **C13** dưới dạng gồm màu vàng. Sản phẩm này được dùng trực tiếp trong bước dưới đây. LCMS m/z 347,9♦ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Bước 2. Tổng hợp etyl {4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}axetat (**C14**).*

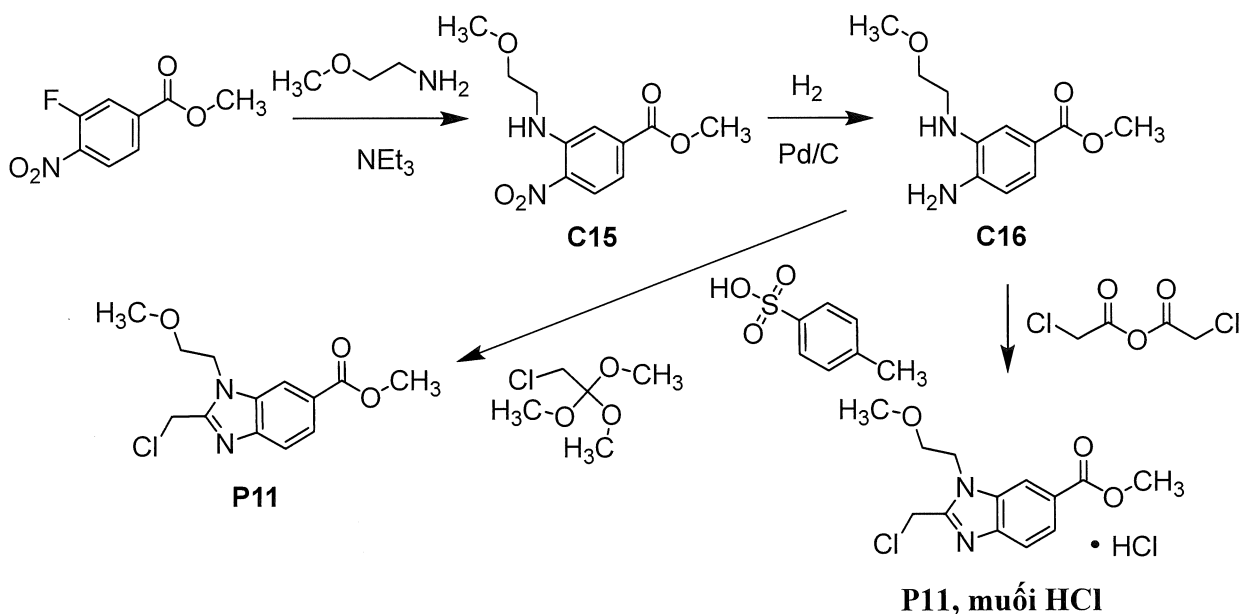
Kali cacbonat (7,71 g, 55,8 mmol) và ethyl bromoacetat (1,86 g, 11,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C13** (từ bước trên đây; ≤ 11 mmol) trong axetonitril (150 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 55 °C trong 16 giờ. Tiếp theo, nó được lọc, và dịch lọc được cô trong *chân không* và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 30% ethyl axetat trong xăng) để thu được **C14** dưới dạng gồm màu vàng. Theo phân tích ^1H NMR, nguyên liệu này không hoàn toàn tinh khiết. Hiệu suất: 3,57 g, 8,23 mmol, 75% qua 2 bước. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), **C14** chỉ các đỉnh: δ 7,52 (dd, $J = 8,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,72 – 6,67 (m, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,70 (tt, $J = 12,1, 3,8$ Hz, 1H), 2,35 (ddd, $J = 11,5, 11,5, 2,7$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,02 – 1,76 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp axit {4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}axetic (**P10**).*

Dung dịch chứa **C14** (3,57 g, 8,23 mmol) và dung dịch nước natri hydroxit (3 M; 13,7 mL, 41,1 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (80 mL) và tetrahydrofuran (40 mL) được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ các dung môi *trong chân không*, cặn trong nước được axit hóa đến pH=7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và tiếp theo, chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 2 x 100 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra **P10** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 2,95 g, 7,27 mmol, 88%. LCMS m/z 406,2♦ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,61 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 8,4, 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,82 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 8,3, 7,1$ Hz, 1H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 3,65 – 3,54 (br m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 3H), 2,23 – 2,07 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 2,04 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P11

*Metyl 2-(clometyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**P11**)*



Bước 1. Tổng hợp methyl 3-[(2-metoxyletyl)amino]-4-nitrobenzoat (C15).

Bổ sung triethylamin (40,7 g, 402 mmol, 55,8 mL), tiếp theo là bổ sung 2-metoxyletanamin (30,2 g, 402 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL), nhỏ giọt, ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch không màu chứa methyl 3-fluoro-4-nitrobenzoat (50 g, 250 mmol) trong tetrahydrofuran (400 mL). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 55 °C trong 18 giờ. Làm mát dung dịch này xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ tetrahydrofuran. Chất rắn màu vàng thu được được hòa tan trong etyl axetat (800 mL) và rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (250 mL). Pha nước được tách và chiết bằng etyl axetat (200 mL). Gộp các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (3 x 250 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra **C15** (60,2 g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (600 MHz, cloroform-*d*) δ 8,23 (d, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 3H); LCMS *m/z* 255,4 [M+H]⁺.

Bước 2. Tổng hợp methyl 4-amino-3-[(2-metoxyletyl)amino]benzoat (C16).

Bổ sung Pd/C (10 g, 94 mmol) vào dung dịch chứa **C15** (30 g, 118 mmol) trong metanol (500 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí hydro là 15 psi (103.42 kPa) trong 18 giờ. Huyền phù màu đen được lọc qua đất tảo diatomit và bánh lọc được rửa bằng metanol (500 mL). Gộp dịch lọc, cô trong chân không để tạo ra **C16** (26,5 g, định lượng) dưới dạng dầu màu nâu, mà nó hóa rắn khi để yên. ¹H NMR

(400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (br s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (t, 2H); LCMS m/z 224,7 $[M+H]^+$.

Bước 3. Tổng hợp methyl 2-(clometyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (P11).

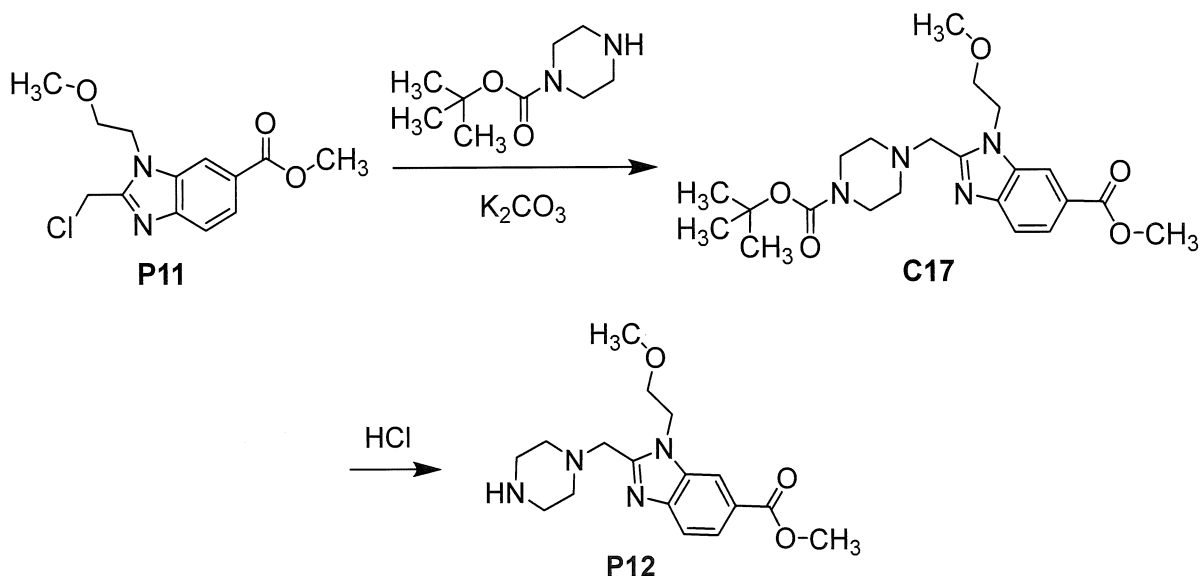
Bổ sung 2-clo-1,1,1-trimetoxyetan (3,31 mL, 24,6 mmol), tiếp theo là axit *p*-toluensulfonic monohydrat (84,8 mg, 0,446 mmol) vào dung dịch chứa **C16** (5,00 g, 22,3 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 45 °C trong 5 giờ, vào lúc đó nó được cô trong *chân không*; dầu dư được hòa tan trong etyl axetat (10 mL) và được đun nóng cho đến khi dung dịch được tạo thành. Khuấy từ từ hỗn hợp này trong khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng heptan để thu được **P11** dưới dạng màu xám chất rắn. Hiệu suất: 5,73 g, 20,3 mmol, 91%. ^1H NMR (600 MHz, cloroform-*d*) δ 8,12 (br s, 1H), 8,01 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H).

Bước 4. Tổng hợp methyl 2-(clometyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, muối hydroclorua (P11, muối HCl).

Dung dịch chứa **C16** (5,0 g, 24 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) được đun nóng đến 100 °C, dung dịch chứa cloaxetic anhydrit (4,1 g, 24,5 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL) được bổ sung bằng phần bổ sung trong thời gian 10 giờ, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ nữa ở 100 °C. Vào ngày tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và 1,4-dioxan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp etyl axetat được tách, sấy khô trên natri sulfat, và lọc. Dung dịch chứa hydroclorua 4 M trong 1,4-dioxan (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch etyl axetat này trong khi khuấy không đổi. Muối hydroclorua của **P11** kết tủa ra dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Huyền phù này được khuấy trong 1 giờ và tiếp theo, muối hydroclorua của **P11** được gom bằng cách lọc để tạo ra chất rắn màu vàng (6,1 g, 86%). ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,84 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (t, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS m/z 283,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế P12

Metyl 1-(2-metoxietyl)-2-(piperazin-1-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**P12**)



Bước 1. Tổng hợp metyl 2-{[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxietyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C17**).**

Hợp chất **P11** (1,59 g, 5,62 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (1,00 g, 5,37 mmol) và kali cacbonat (2,97 g, 21,5 mmol) trong axetonitril (15 mL) ở 15 °C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 55 °C trong 12 giờ. Tiếp theo, nó được được gom với phản ứng tương tự được tiến hành bằng cách sử dụng **P11** và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (200 mg, 1,07 mmol), và hỗn hợp được lọc. Sau khi dịch lọc đã được cô trong *chân không*, cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Gradient: 0% đến 60% etyl axetat trong xăng) để tạo ra **C17** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất kết hợp: 2,30 g, 5,32 mmol, 83%. LCMS m/z 433,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,46 – 3,37 (br m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,54 – 2,44 (br m, 4H), 1,45 (s, 9H).

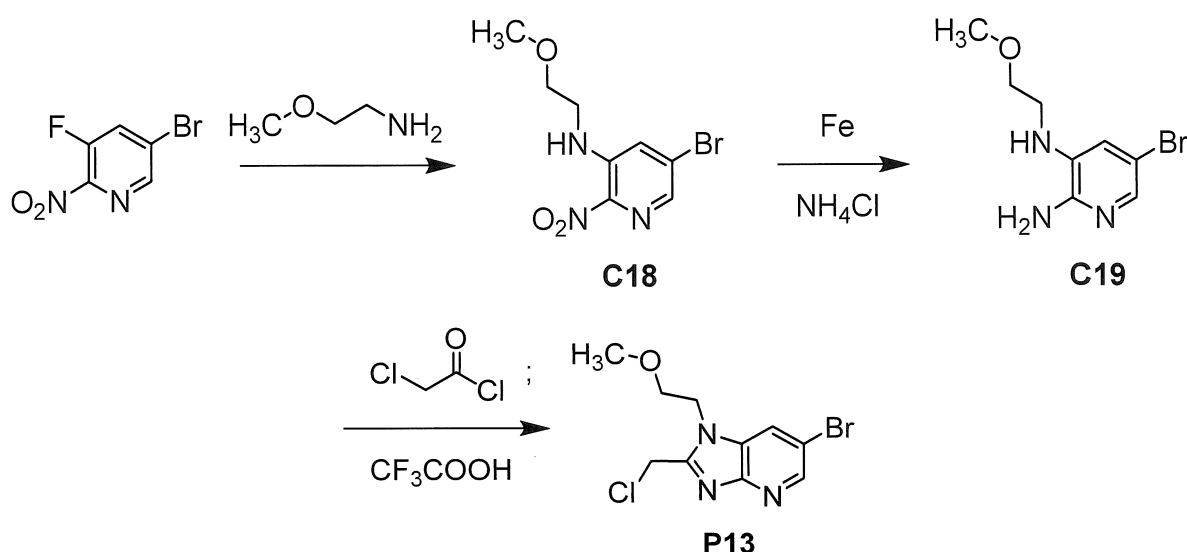
Bước 2. Tổng hợp metyl 1-(2-metoxietyl)-2-(piperazin-1-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (P12**).**

Bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (20 mL) vào dung dịch chứa **C17** (2,30 g, 5,32 mmol) trong diclometan (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20 °C trong 2 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp bằng áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (20 mL), điều chỉnh đến độ pH=9 đến 10 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri

bicacbonat bão hòa, và chiết bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và metanol (10:1, 15 x 50 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không để thu được **P12** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 1,68 g, 5,05 mmol, 95%. LCMS m/z 332,8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,13 (br s, 1H), 7,96 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,50 (br m, 4H).

Ví dụ điều chế **P13**

6-Bromo-2-(clometyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (**P13**)



Bước 1. Tổng hợp 5-bromo-N-(2-metoxetyl)-2-nitropyridin-3-amin (C18**).**

Dung dịch chứa 5-bromo-3-fluoro-2-nitropyridin (400 mg, 1,81 mmol) và 2-metoxyetanamin (408 mg, 5,43 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ, vào lúc đó nó được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (50 mL), sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô để thu được **C18** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 430 mg, 1,56 mmol, 86%.

Bước 2. Tổng hợp 5-bromo-N³-(2-metoxetyl)pyridin-2,3-diamin (C19**).**

Dung dịch chứa **C18** (430 mg, 1,56 mmol), amoni clorua (833 mg, 15,6 mmol), và bột sắt (870 mg, 15,6 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 80 °C trong 30 phút. Huyền phù thu được được rót vào nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL); gom lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô

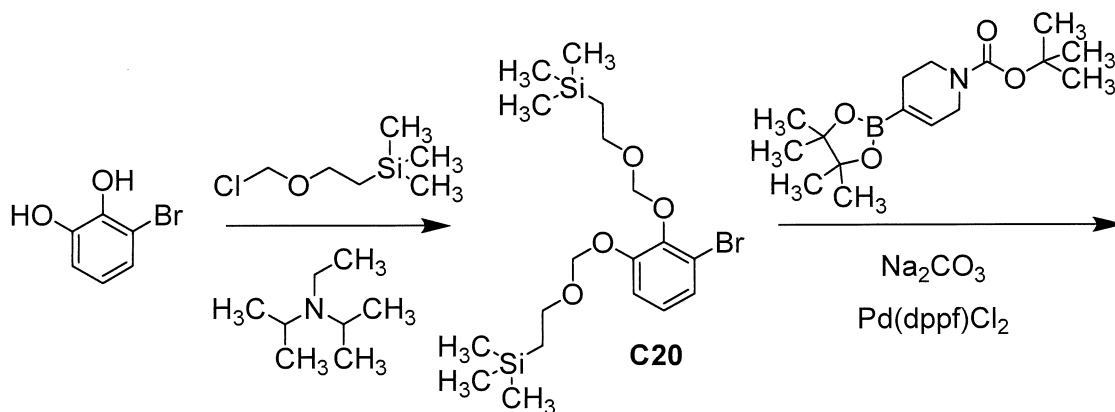
để tạo ra **C19** dưới dạng chất rắn màu nâu. Hiệu suất: 350 mg, 1,42 mmol, 91%. ^1H NMR (400 MHz, *chloroform-d*) δ 7,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,33 – 4,19 (br s, 2H), 3,65 (dd, $J = 5,6, 4,6$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (br t, $J = 5$ Hz, 2H).

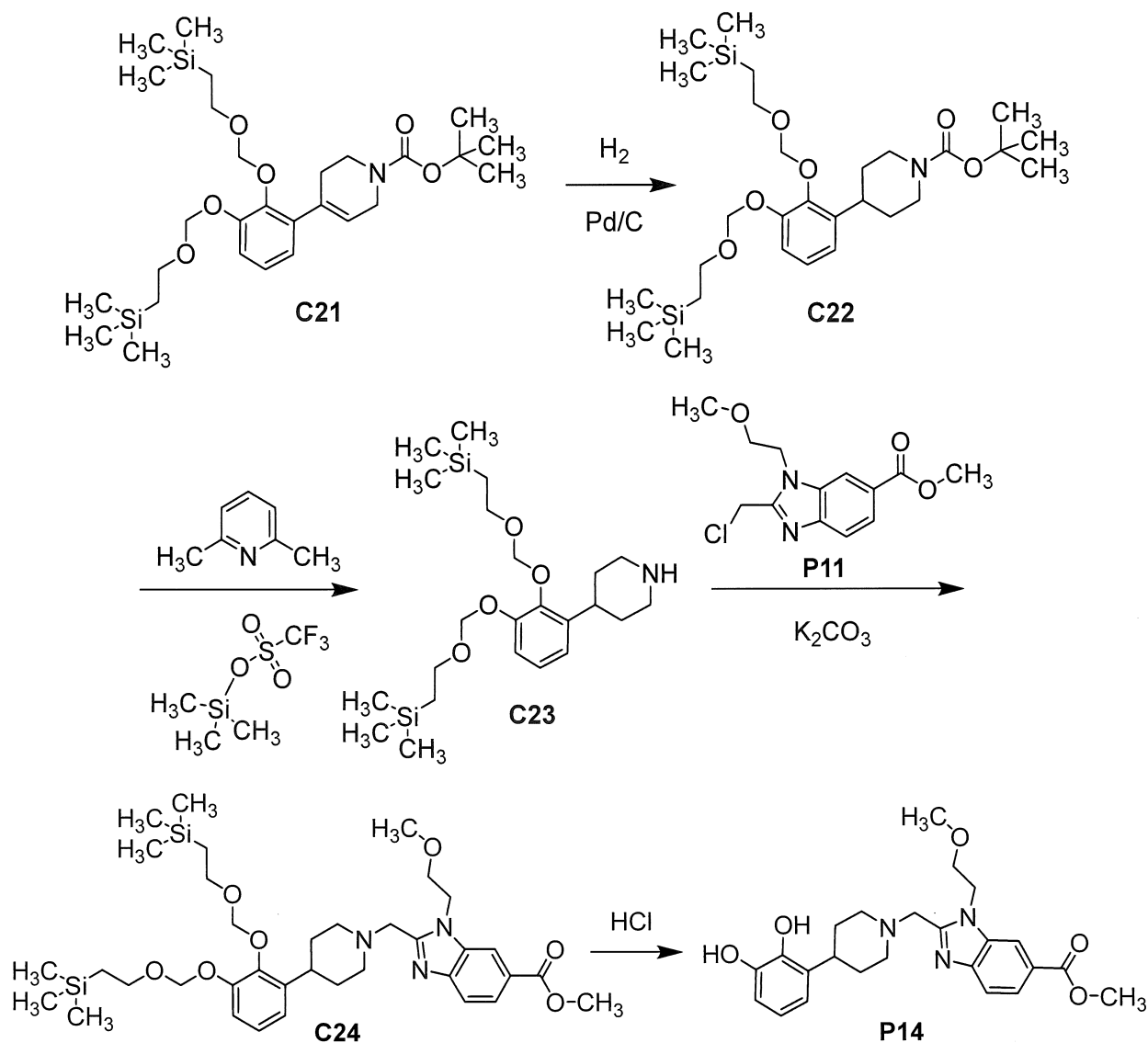
Bước 3. Tổng hợp 6-bromo-2-(clometyl)-1-(2-metoxietyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (P13).

Dung dịch chứa **C19** (400 mg, 1,63 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) được xử lý bằng cloaxetyl clorua (0,284 mL, 3,57 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phân tích LCMS cho thấy việc chuyển hóa hoàn toàn **C19** thành hợp chất trung gian amit. Sau khi loại bỏ 1,4-dioxan *trong chân không*, cặn được hòa tan trong axit trifloaxetic (8 mL) và được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong etyl axetat (50 mL) và trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (20 mL), và gom lớp hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 80% etyl axetat trong heptan) thu được **P13** dưới dạng chất rắn. Hiệu suất: 176 mg, 0,578 mmol, 35%. LCMS m/z 306,1 (quan sát thấy mẫu đồng vị brom-clo) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, *chloroform-d*) δ 8,58 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,44 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H).

Ví dụ điều chế P14

Metyl 2-{[4-(2,3-dihydroxyphenyl)piperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxietyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (P14)





Bước 1. Tổng hợp [(3-bromobenzen-1,2-diyl)bis(oxymetandiyoxyetan-2,1-diyl)]bis(trimetylsilan) (**C20**).

Phản ứng này được tiến hành thành hai mẻ có quy mô như nhau. *N,N*-Diisopropyletylamin (37,8 mL, 217 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-bromobenzen-1,2-diol (10,0 g, 52,9 mmol) trong tetrahydrofuran (300 mL). Sau khi hỗn hợp đã được khuấy trong 10 phút ở 20 °C, [2-(clometoxy)etyl](trimetyl)silan (19,2 mL, 108 mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 5 phút, và tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng (18 °C). *N,N*-Diisopropyletylamin (27,6 mL, 158 mmol) lại được bổ sung, tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt [2-(clometoxy)etyl](trimetyl)silan (14,0 mL, 79,1 mmol) ở nhiệt độ trong phòng (18 °C). Sau 2,5 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không. Vào thời điểm này, sản phẩm thô từ hai mẻ được gom và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 7% ethyl axetat trong xăng), để thu được **C20** dưới dạng dầu không màu. Theo phân tích ^1H

NMR, nguyên liệu này không hoàn toàn tinh khiết. Hiệu suất kết hợp: 22,9 g, 50,9 mmol, 48%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), **C20** chỉ các đỉnh: δ 7,19 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1H), 5,26 – 5,19 (m, 4H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,80 – 3,73 (m, 2H), 1,00 – 0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(2,3-bis{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metoxy}phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (C21).

Bình phản ứng chứa huyền phù chứa **C20** (6,11 g, 13,6 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (5,04 g, 16,3 mmol), dung dịch nước natri cacbonat (1 M; 40,8 mL, 40,8 mmol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (497 mg, 0,679 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) được tạo chân không và nạp nitơ. Chu kỳ tạo chân không được lặp lại hai lần, và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 85 °C trong 16 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước (40 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 150 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 8% metanol trong diclometan) tạo ra **C21** dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 5,47 g, 9,91 mmol, 73%. ^1H NMR (600 MHz, cloroform-*d*) δ 7,10 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 6,81 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,79 (br s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,03 (br s, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 4H), 3,59 (br s, 2H), 2,52 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,01 – 0,89 (m, 4H), 0,01 (s, 9H), 0,01 (s, 9H).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(2,3-bis{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metoxy}phenyl)piperidin-1-carboxylat (C22).

Dung dịch chứa **C21** (12,5 g, 22,6 mmol) trong metanol (300 mL) được xử lý bằng 10% paladi trên than (2,94 g, 2,76 mmol) và hydro hóa trong 16 giờ ở 40 psi (275.79 kPa) và 25 °C. Phân tích LCMS ở thời điểm này cho thấy việc chuyển hóa thành sản phẩm: LCMS m/z 576,0 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã lọc, và bánh lọc đã rửa bằng metanol (2 x 100 mL), gom dịch lọc, cô trong chân không để thu được **C22** dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất: 11,2 g, 20,1 mmol, 89%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 6,9, 2,5$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,38 – 4,10 (br m, 2H), 3,90 – 3,82 (m, 2H), 3,81 – 3,73 (m, 2H), 3,22 (tt, $J = 12,2, 3,5$ Hz,

1H), 2,79 (br dd, $J = 12,8, 12,8$ Hz, 2H), 1,78 (br d, $J = 13$ Hz, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,04 – 0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H).

Bước 4. Tổng hợp 4-(2,3-bis{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metoxy}phenyl)piperidin (C23).

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (2,39 g, 22,3 mmol), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt trimetylsilyl triflometansulfonat (3,80 g, 17,1 mmol) vào dung dịch chứa **C22** (7,23 g, 13,0 mmol) trong diclometan (90 mL) ở nhiệt độ trong phòng (15 °C). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 15 °C trong 16 giờ, vào lúc đó một lượng bổ sung 2,6-dimethylpyridin (909 mg, 8,48 mmol) và trimetylsilyl triflometansulfonat (1,45 g, 6,52 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15 °C) trong 5 giờ nữa, phân tích LCMS của hỗn hợp phản ứng cho thấy không có mặt sản phẩm: LCMS m/z 454,1 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được rửa lần lượt với dung dịch nước amoni clorua (3 x 100 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (100 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được **C23** dưới dạng dầu màu nâu (6,6 g). Chất này được dùng trực tiếp trong bước sau.

Bước 5. Tổng hợp methyl 2-{[4-(2,3-bis{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metoxy}phenyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C24).

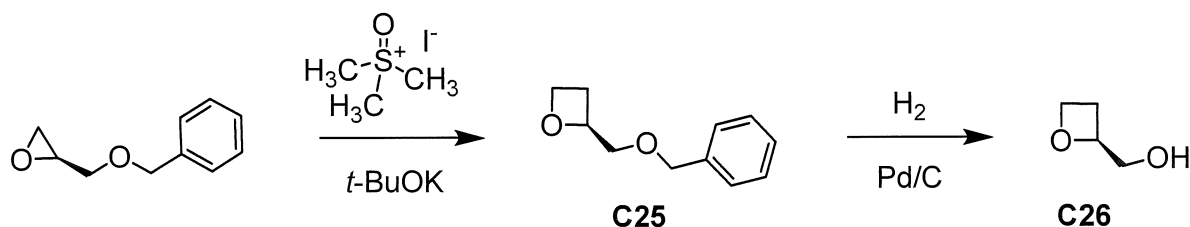
Bổ sung **P11** (3,08 g, 10,9 mmol), tiếp theo là kali cacbonat (10,1 g, 73,1 mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (15 °C) trong 16 giờ vào dung dịch chứa **C23** (từ bước trên đây; 6,6 g, ≤ 13 mmol) trong axetonitril (150 mL). Phân tích LCMS ở thời điểm này cho thấy không có mặt sản phẩm: LCMS m/z 700,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không; tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradient: 34% đến 56% etyl axetat trong xăng) thu được **C24** dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 5,4 g, 7,7 mmol, 59% qua 2 bước. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,16 – 8,12 (m, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 6,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 – 3,83 (m, 4H), 3,80 – 3,72 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,99 (br d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 1,81 (br d, một nửa của AB vạch bốn, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,04 – 0,91 (m, 4H), 0,05 (s, 9H), -0,01 (s, 9H).

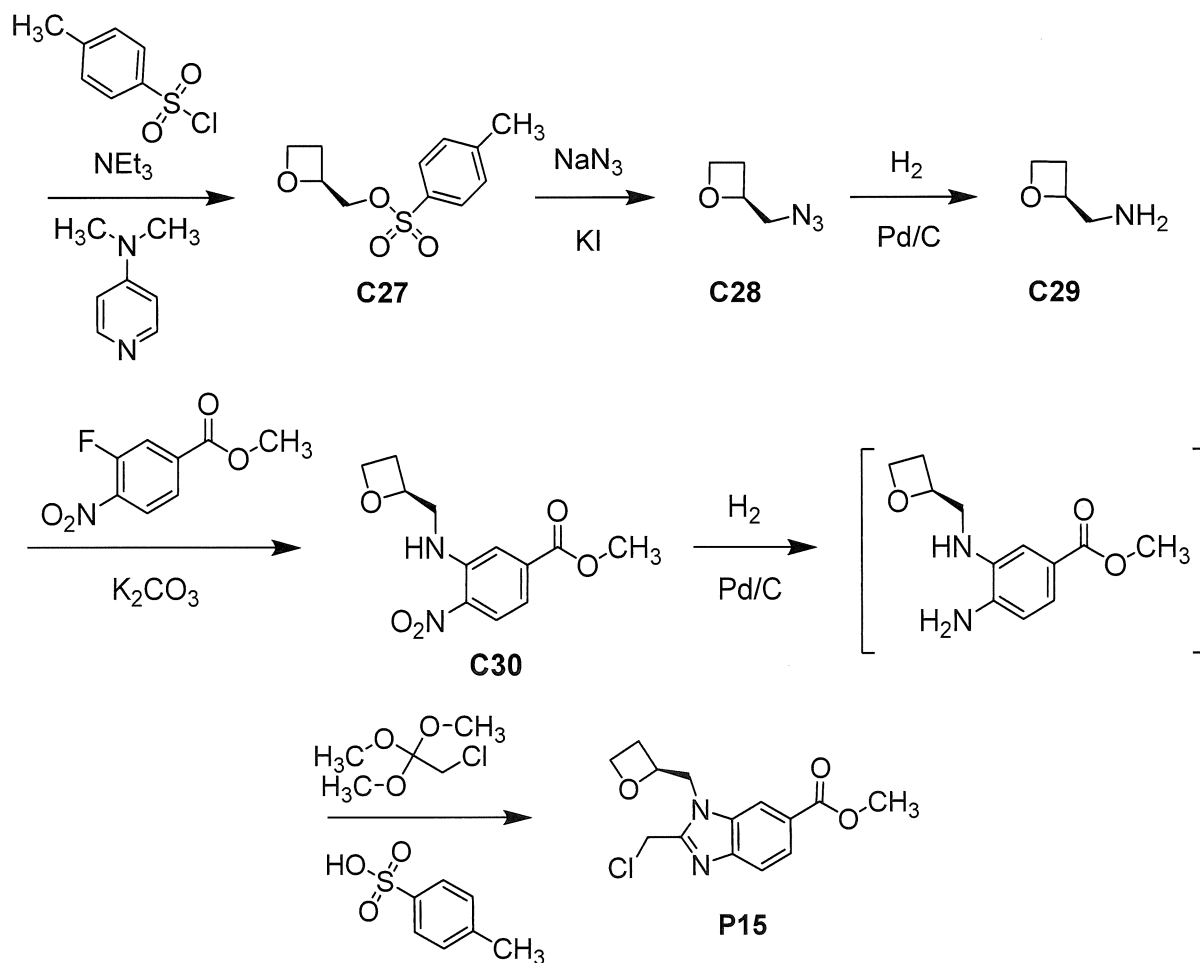
Bước 6. Tổng hợp methyl 2-[[4-(2,3-dihydroxyphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**P14**).

Dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4 M; 96 mL, 384 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C24** (6,40 g, 9,14 mmol) trong 1,4-dioxan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng (18 °C). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (18 °C) trong 16 giờ, được gom với phản ứng tương tự được tiến hành bằng cách sử dụng **C24** (1,00 g, 1,43 mmol), và cô trong chân không. Cặn được xử lý bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (20:1, 150 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (18 °C) trong 1 giờ, vào lúc đó chất rắn (4,85 g) được gom bằng cách lọc. Chất này được xử lý bằng nước (100 mL), và hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=7 đến 8 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat, khuấy ở nhiệt độ trong phòng (18 °C) trong 30 phút, và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 20 mL), tiếp theo, trộn với metanol (100 mL) và cô trong chân không. Chất thu được được xử lý bằng xăng (100 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng (18 °C) trong 30 phút. Sau khi lọc, bánh lọc được trộn với toluen (30 mL) và cô trong chân không để tạo ra **P14** dưới dạng màu xám chất rắn. Hiệu suất kết hợp: 2,92 g, 6,64 mmol, 63%. LCMS m/z 440,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,64 – 6,51 (m, 3H), 4,63 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,75 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,97 – 2,78 (m, 3H), 2,18 (br dd, J = 11, 11 Hz, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,49 (m, 2H).

Ví dụ điều chế P15

Methyl 2-(clometyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**P15**)





Toàn bộ trình tự này được tiến hành trên quy mô lớn. Nói chung, trước khi phản ứng, cũng như sau khi bổ sung chất phản ứng, bình phản ứng được tạo chân không xuống $-0,08$ đến $-0,05$ MPa và tiếp theo, được nạp nitơ đến áp suất bình thường. This quy trình thường được lặp lại 3 lần, và tiếp theo, hàm lượng oxy được đánh giá để đảm bảo nó $\leq 1,0\%$. Đối với các quy trình chiết và rửa các lớp hữu cơ, các hỗn hợp thường được khuấy trong 15 đến 60 phút và tiếp theo, để cho lắng trong 15 đến 60 phút trước khi tách các lớp.

Bước 1. Tổng hợp (2S)-2-[(benzyloxy)methyl]oxetan (**C25**).

Phản ứng này được tiến hành trong ba mẻ có quy mô xấp xỉ như nhau. Bình phản ứng tráng men dung tích 2000 L được nạp 2-methylpropan-2-ol (774,7 kg). Kali *tert*-butoxit (157,3 kg, 1402 mol) được bổ sung qua phễu bổ sung chất rắn, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, trimethylsulfoxoni iodua (308,2 kg, 1400 mol) được bổ sung theo cách tương tự, và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 55 °C đến 65 °C trong 2 đến 3 giờ, vào lúc đó (2S)-2-[(benzyloxy)methyl]oxiran (92,1 kg, 561 mol) được bổ sung với tốc độ 5 đến 20 kg/giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được duy trì ở 55

°C đến 65 °C trong 25 giờ, nó được làm mát xuống 25 °C đến 35 °C, và lọc qua đất tảo diatomit (18,4 kg). Bánh lọc được rửa với *tert*-butyl metyl ete (3 x 340 kg), và gom dịch lọc, chuyển vào bình phản ứng dung tích 5000 L, xử lý bằng nước tinh khiết (921 kg), và khuấy trong 15 đến 30 phút ở 15 °C đến 30 °C. Tiếp theo, rửa lớp hữu cơ hai lần bằng cách sử dụng dung dịch chứa natri clorua (230,4 kg) trong nước tinh khiết (920,5 kg), và cô dưới áp suất giảm ($\leq -0,08$ MPa) ở ≤ 45 °C. *n*-Heptan (187 kg) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm ($\leq -0,08$ MPa) ở ≤ 45 °C; pha hữu cơ được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (280 kg), với natri clorua (18,5 kg) trên đỉnh cột. Chất thô này được nạp vào cột này bằng cách sử dụng *n*-heptan (513 kg), và tiếp theo, rửa giải bằng hỗn hợp gồm *n*-heptan (688,7 kg) và etyl axetat (64,4 kg). Gom ba mẻ, tạo ra **C25** dưới dạng dầu màu vàng nhạt tinh khiết 85% (189,7 kg, 906 mmol, 54%). ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), **C25** chỉ các đỉnh: δ 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 4,98 (dddd, $J = 8,1, 6,7, 4,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,72 – 4,55 (m, 4H), 3,67 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 11,0, 4,9$ Hz, 1H), 3,62 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 11,0, 3,7$ Hz, 1H), 2,72 – 2,53 (m, 2H).

Bước 2. Tổng hợp (2S)-oxetan-2-ylmetanol (C26).

10% Paladi trên than (30,7 kg) được bổ sung qua phễu bổ sung vào dung dịch chứa **C25** tinh khiết 85% ở 10 °C đến 30 °C (từ bước trên đây; 185,3 kg, 884,8 mol) trong tetrahydrofuran (1270 kg) trong lò phản ứng thủy nhiệt bằng thép không gỉ dung tích 3000 L. Phễu bổ sung được rửa với nước tinh khiết và tetrahydrofuran (143 kg), và nước rửa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi các chất trong bình phản ứng được làm sạch bằng nitơ, chúng được làm sạch tương tự bằng hydro, làm tăng áp suất đến 0,3 đến 0,5 MPa và tiếp theo, xả đến 0,05 MPa. Việc làm sạch bằng hydro được lặp lại 5 lần, vào lúc đó áp suất hydro được tăng đến 0,3 đến 0,4 MPa. Tiếp theo, hỗn hợp này phản ứng được đun nóng đến 35 °C đến 45 °C. Sau 13 giờ, trong quá trình mà áp suất hydro được duy trì ở 0,3 đến 0,5 MPa, hỗn hợp được xả đến 0,05 MPa, và làm sạch năm lần với nitơ, bằng cách làm tăng áp suất đến 0,15 đến 0,2 MPa và tiếp theo, xả đến 0,05 MPa. Sau khi hỗn hợp đã được làm mát xuống 10 °C đến 25 °C, nó được lọc, và bình phản ứng được rửa với tetrahydrofuran (2 x 321 kg). Bánh lọc được ngâm hai lần với nước cái rửa này và tiếp theo, lọc; cô ở áp suất giảm ($\leq -0,06$ MPa) được tiến hành ở ≤ 40 °C, tạo ra **C26** (62,2 kg, 706 mol, 80%) trong tetrahydrofuran (251 kg)

Bước 3. Tổng hợp (2S)-oxetan-2-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat (C27).

4-(Dimethylamino)pyridin (17,5 kg, 143 mol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C26** (từ bước trên đây; 62,2 kg, 706 mol) trong tetrahydrofuran (251 kg) và triethylamin (92,7 kg, 916 mol) trong diclometan (1240 kg) ở 10 °C đến 25 °C. Sau 30 phút, *p*-toluensulfonyl clorua (174,8 kg, 916,9 mol) được bổ sung từng phần trong khoảng thời gian từ 20 đến 40 phút, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 15 °C đến 25 °C trong 16 giờ và 20 phút. Nước tinh khiết (190 kg) được bổ sung; sau khi khuấy, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat (được điều chế bằng cách sử dụng 53,8 kg natri bicacbonat và 622 kg nước tinh khiết), và tiếp theo, rửa bằng dung dịch nước amoni clorua (được điều chế bằng cách sử dụng 230 kg amoni clorua và 624 kg nước tinh khiết). Sau khi rửa lần cuối với nước tinh khiết (311 kg), lớp hữu cơ được lọc qua thiết bị lọc Nutsche bằng thép không gỉ đã được nạp trước silica gel (60,2 kg). Bánh lọc được ngâm với diclometan (311 kg) trong 20 phút, và tiếp theo, lọc; gom dịch lọc, cô ở áp suất giảm ($\leq -0,05$ MPa) và ≤ 40 °C cho đến khi còn lại thể tích 330 đến 400 L. Tiếp theo, tetrahydrofuran (311 kg) được bổ sung, ở 15 °C đến 30 °C, và hỗn hợp được cô theo cách tương tự, đến thể tích cuối cùng từ 330 đến 400 L. Việc bổ sung tetrahydrofuran và cô được lặp lại, cho đến thể tích từ 330 đến 400 L, tạo ra dung dịch màu vàng nhạt chứa **C27** (167,6 kg, 692 mmol, 98%) trong tetrahydrofuran (251,8 kg). ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), **C27** chỉ các đỉnh: δ 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,91 (ddt, $J = 8,0, 6,7, 3,9$ Hz, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H).

Bước 4. Tổng hợp (2S)-2-(azidometyl)oxetan (C28).

N,N-Dimetylformamit (473 kg), natri azit (34,7 kg, 534 mol), và kali iodua (5,2 kg, 31 mol) được gom trong bình phản ứng tráng men dung tích 3000 L ở 10 °C đến 25 °C. Sau khi bổ sung **C27** (83,5 kg, 344,6 mol) trong tetrahydrofuran (125,4 kg), hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 55 °C đến 65 °C trong 17 giờ và 40 phút, vào lúc đó nó được làm mát xuống 25 °C đến 35 °C, và nitơ được sục từ van đáy trong 15 phút. Tiếp theo, *tert*-Butyl metyl ete (623 kg) và nước tinh khiết (840 kg) được bổ sung, và lớp nước thu được được chiết hai lần với *tert*-butyl metyl ete (312 kg và 294 kg). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước tinh khiết (2 x 419 kg) trong khi duy trì nhiệt độ ở 10 °C đến

25 °C, tạo ra **C28** (31,2 kg, 276 mol, 80%) trong dung dịch chứa lớp hữu cơ nêu trên (1236,8 kg).

*Bước 5. Tổng hợp 1-[(2S)-oxetan-2-yl]metanamin (**C29**).*

10% Paladi trên than (3,7 kg) được bổ sung qua phễu bổ sung vào dung dịch chứa **C28** [từ bước trên đây; 1264 kg (31,1 kg của **C28**, 275 mol)] trong tetrahydrofuran (328 kg) ở 10 °C đến 30 °C trong lò phản ứng thủy nhiệt bằng thép không gỉ dung tích 3000 L. Phễu bổ sung được rửa với tetrahydrofuran (32 kg), và nước rửa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi các chất trong bình phản ứng được làm sạch bằng nitơ, chúng được làm sạch tương tự bằng hydro, làm tăng áp suất đến 0,05 đến 0,15 MPa và tiếp theo, xả xuống 0,03 đến 0,04 MPa. Việc làm sạch bằng hydro được lặp lại 5 lần, vào lúc đó áp suất hydro được tăng đến 0,05 đến 0,07 MPa. Nhiệt độ phản ứng được tăng đến 25 °C đến 33 °C, và áp suất hydro được duy trì ở 0,05 đến 0,15 MPa trong 22 giờ, trong khi trao đổi hydro cứ mỗi 3 đến 5 giờ một lần. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm sạch năm lần với nitơ, bằng cách làm tăng áp suất đến 0,15 đến 0,2 MPa và tiếp theo, xả đến 0,05 MPa. Sau khi lọc, tetrahydrofuran (92 kg và 93 kg) được sử dụng để rửa bình phản ứng và tiếp theo, ngâm bánh lọc. Gôm dịch lọc, cô ở áp suất giảm ($\leq -0,07$ MPa) và ≤ 45 °C, tạo ra **C29** (18,0 kg, 207 mol, 75%) trong tetrahydrofuran (57,8 kg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), **C29** chỉ các đỉnh: δ 4,62 (ddt, $J = 7,6, 6,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,49 (ddd, $J = 8,6, 7,3, 5,6$ Hz, 1H), 4,37 (dt, $J = 9,1, 5,9$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,39 (m, 1H).

*Bước 6. Tổng hợp metyl 4-nitro-3-{[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]amino}benzoat (**C30**).*

Kali cacbonat (58,1 kg, 420 mol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-fluor-4-nitrobenzoat (54,8 kg, 275 mol) trong tetrahydrofuran (148 kg) trong bình phản ứng tráng men dung tích 100 L, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Dung dịch chứa **C29** (29,3 kg, 336 mol) trong tetrahydrofuran (212,9 kg) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20 °C đến 30 °C trong 12 giờ, vào lúc đó etyl axetat (151 kg) được bổ sung, và hỗn hợp được lọc qua silica gel (29 kg). Bánh lọc được rửa với etyl axetat (150 kg và 151 kg), và gôm dịch lọc, cô ở áp suất giảm ($\leq -0,08$ MPa) và ≤ 45 °C đến thể tích là 222 đến 281 L. Sau khi hỗn hợp đã làm mát xuống 10 °C đến 30 °C, *n*-heptan (189 kg) được bổ sung, khuấy được tiến hành trong 20 phút, và hỗn hợp được cô ở áp suất giảm

($\leq -0,08$ MPa) và ≤ 45 °C đến thể tích là 222 L. *n*-Heptan (181 kg) lại được bổ sung vào hỗn hợp với tốc độ tham khảo từ 100 đến 300 kg/giờ, và tiếp tục khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp này được lấy mẫu cho đến khi tetrahydrofuran dư còn $\leq 5\%$ và etyl axetat dư còn từ 10% đến 13%. Hỗn hợp này được đun nóng đến 40 °C đến 45 °C và khuấy trong 1 giờ, vào lúc đó nó được làm mát xuống 15 °C đến 25 °C với tốc độ 5 °C đến 10 °C mỗi giờ, và tiếp theo, khuấy ở 15 °C đến 25 °C trong 1 giờ. Lọc bằng cách sử dụng thiết bị ly tâm bằng thép không gỉ tạo ra bánh lọc, mà được rửa với hỗn hợp gồm etyl axetat (5,0 kg) và *n*-heptan (34 kg), và tiếp theo, được khuấy với tetrahydrofuran (724 kg) ở 10 °C đến 30 °C trong 15 phút; việc lọc tạo ra chất rắn màu vàng chủ yếu bao gồm **C30** (57,3 kg, 210 mol, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 4,99 (dddd, *J* = 7,7, 6,7, 5,3, 4,1 Hz, 1H), 4,55 (ddd, *J* = 8,6, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 4,43 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 – 3,61 (m, 2H), 2,67 (dddd, *J* = 11,1, 8,6, 7,7, 6,2 Hz, 1H), 2,57 – 2,47 (m, 1H).

Bước 7. Tổng hợp methyl 2-(clometyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (P15).

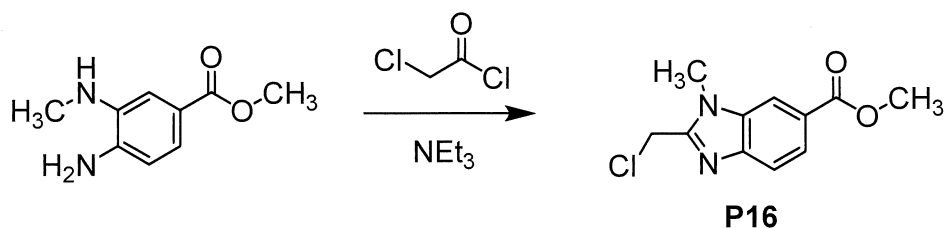
Dung dịch chứa **C30** (từ bước trên đây; 51,8 kg, 190 mol) trong tetrahydrofuran (678 kg), trong lò phản ứng thủy nhiệt dung tích 3000 L, được xử lý bằng 10% paladi trên than (5,2 kg) ở 10 °C đến 30 °C. Ống bổ sung được rửa với tetrahydrofuran (46 kg) và nước rửa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi các chất trong bình phản ứng được làm sạch bằng nitơ, chúng được làm sạch tương tự bằng hydro, làm tăng áp suất đến 0,1 đến 0,2 MPa và tiếp theo, xả xuống 0,02 đến 0,05 MPa. Việc làm sạch bằng hydro được lặp lại 5 lần, vào lúc đó áp suất hydro được tăng đến 0,1 đến 0,25 MPa. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20 °C đến 30 °C, và mỗi 2 đến 3 giờ, hỗn hợp được làm sạch bằng nitơ ba lần, và tiếp theo, làm sạch bằng hydro năm lần; sau khi mỗi lần trao đổi hydro cuối cùng, áp suất hydro được tăng đến 0,1 đến 0,25 MPa. Sau tổng số thời gian phản ứng 11,25 giờ, hỗn hợp phản ứng này được xả đến áp suất bình thường, và làm sạch năm lần với nitơ, bằng cách làm tăng áp suất đến 0,15 đến 0,2 MPa và tiếp theo, xả đến 0,05 MPa. Tiếp theo, nó được lọc, và bánh lọc được rửa hai lần với tetrahydrofuran (64 kg và 63 kg); gom nước rửa và dịch lọc, cô dưới áp suất giảm ($\leq -0,08$ MPa) và ≤ 40 °C đến thể tích là 128 đến 160 L. Tetrahydrofuran (169 kg) được bổ sung, và hỗn hợp được

cô lại đến thể tích là 128 đến 160 L; quy trình này được lặp lại tổng số 4 lần, tạo ra dung dịch chứa hợp chất trung gian methyl 4-amino-3-{[(2*S*)-oxetan-2-ylmethyl]amino}benzoat.

Tetrahydrofuran (150 kg) được bổ sung vào dung dịch này, tiếp theo là 2-clo-1,1,1-trimetoxyetan (35,1 kg, 227 mol) và axit *p*-toluensulfonic monohydrat (1,8 kg, 9,5 mol). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy trong 25 phút, nó được đun nóng ở 40 °C đến 45 °C trong 5 giờ, vào lúc đó nó được cô dưới áp suất giảm đến thể tích là 135 đến 181 L. 2-Propanol (142 kg) được bổ sung, và hỗn hợp được cô lại đến thể tích là 135 đến 181 L, vào lúc đó 2-propanol (36,5 kg) và nước tinh khiết (90 kg) được bổ sung, và tiếp tục khuấy cho đến khi thu được dung dịch. Hỗn hợp này được lọc với thiết bị lọc chất lỏng trực tuyến, và tiếp theo, xử lý bằng nước tinh khiết (447 kg) với tốc độ tham khảo là 150 đến 400 kg/giờ ở 20 °C đến 40 °C. Sau khi hỗn hợp đã làm mát xuống 20 °C đến 30 °C, nó được khuấy trong 2 giờ, và chất rắn được gom bằng cách lọc với thiết bị ly tâm. Bánh lọc được rửa với dung dịch chứa 2-propanol (20,5 kg) và nước tinh khiết (154 kg); sau khi làm khô, **P15** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (32,1 kg, 109 mol, 57%). ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,14 – 8,11 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,26 – 5,18 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,66 – 4,58 (m, 2H), 4,53 (dd, hợp phần của kiểu ABX, *J* = 15,7, 2,7 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H).

Ví dụ điều chế **P16**

Methyl 2-(clometyl)-1-metyl-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat (**P16**)

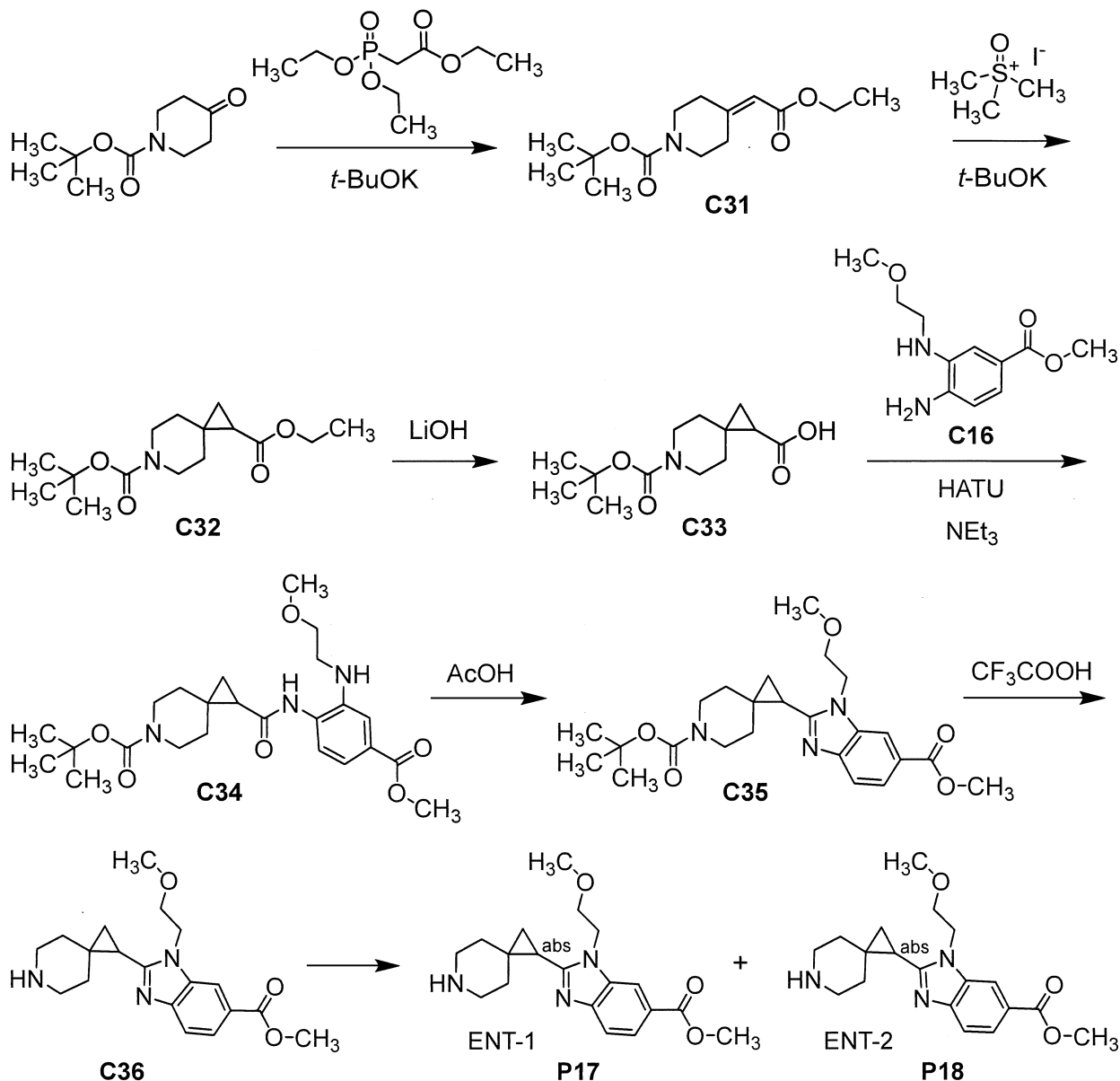


Methyl 4-amino-3-(methylamino)benzoat (206 mg, 1,14 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (11,5 mL) và xử lý bằng cloaxetyl clorua (109 µL, 1,37 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 100 °C trong 3 giờ và làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Trietylamin (0,8 mL, 7 mmol) và heptan (10 mL) được bổ sung và lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải: 40% etyl axetat trong heptan) để thu được 120 mg **P16** (44%). ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*)

δ 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); LCMS m/z 239,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế chuẩn bị P17 và P18

Metyl 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-yl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-1 (**P17**) và Metyl 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-yl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-2 (**P18**)



Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-etoxy-2-oxoethylidene)piperidin-1-carboxylat (C31).

Dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (65,9 g, 587 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl (diethoxyphosphoryl)axetat (132 g, 589 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) ở 0 °C, và khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, vào lúc đó nó

được làm mát xuống $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (90,0 g, 452 mmol) trong tetrahydrofuran (1,5 L) được bổ sung nhỏ giọt ở $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được để cho từ từ ấm đến $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, và tiếp theo, khuấy trong 16 giờ ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sau khi bổ sung nước (1 L), hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ tetrahydrofuran. Chiết cạn trong nước bằng etyl axetat (2 x 800 mL), và gom lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (500 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất thu được được rửa vài lần với xăng (200 mL) để tạo ra **C31** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 95,0 g, 353 mmol, 78%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 5,71 (s, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 3,55 – 3,43 (m, 4H), 2,94 (br t, $J = 5,5\text{ Hz}$, 2H), 2,28 (br t, $J = 5,5\text{ Hz}$, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H).

Bước 2. Tổng hợp 6-tert-butyl 1-ethyl 6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxylat (C32).

Bổ sung kali *tert*-butoxit (71,2 g, 634 mmol) vào dung dịch chứa trimethylsulfoxoni iodia (140 g, 636 mmol) trong dimetyl sulfoxit (800 mL) trong một lần ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 1,5 giờ, dung dịch chứa **C31** (95,0 g, 353 mmol) trong dimetyl sulfoxit (800 mL) được bổ sung nhỏ giọt, và tiếp tục khuấy ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 16 giờ. Tiếp theo, dung dịch nước natri clorua bão hòa (2,0 L) được bổ sung; hỗn hợp thu được được trung hòa bằng cách bổ sung amoni clorua, và chiết bằng etyl axetat (3,0 L). Gom các lớp hữu cơ, được rửa lần lượt với nước (2 x 1,0 L) và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (2,0 L), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: 10:1 xăng / etyl axetat) thu được **C32** dưới dạng dầu màu vàng. Phân tích ^1H NMR cho thấy rằng chất béo không liên quan có mặt. Hiệu suất: 80 g, 280 mmol, 79%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), **C32** chỉ các đỉnh: δ 4,19 – 4,09 (m, 2H), 3,55 – 3,39 (m, 3H), 3,27 (ddd, $J = 13,0, 7,0, 4,5\text{ Hz}$, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,56 (dd, $J = 8,0, 5,5\text{ Hz}$, 1H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 1,47 (s, 9H), 1,47 – 1,37 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H), 1,17 (dd, $J = 5,0, 5,0\text{ Hz}$, 1H), 0,93 (dd, $J = 8,0, 4,5\text{ Hz}$, 1H).

Bước 3. Tổng hợp axit 6-(tert-butoxycarbonyl)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxylic (C33).

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (37,4 g, 891 mmol) trong một lần vào hỗn hợp gồm **C32** (80 g, 280 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL) và nước (500 mL). Hỗn hợp

phản ứng này được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, vào lúc đó nó được pha loãng với nước (600 mL) và rửa bằng ethyl axetat (3 x 300 mL). Các lớp hữu cơ được loại bỏ, và lớp nước được axit hóa đến pH 3 đến 4 bằng cách bổ sung axit clohydric 6 M. Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 x 600 mL), và gom lớp hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Nghiền cặn với xăng (300 mL) tạo ra **C33** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 42,0 g, 164 mmol, 59%. LCMS m/z 278,2 $[M+Na^+]$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15 – 12,03 (br s, 1H), 3,43 – 3,25 (m, 3H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 3,23 – 3,12 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 2H), 1,52 (dd, $J = 7,5, 5,5$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,39 – 1,28 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 2H).

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 1-(4-(metoxycarbonyl)-2-[(2-methoxyethyl)amino]phenyl}carbamoyl)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxylat (C34).

Dung dịch chứa **C33** (570 mg, 2,23 mmol), **C16** (500 mg, 2,23 mmol), và *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU; 1,27 g, 3,34 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL) được khuấy ở 30 °C trong 30 phút, vào lúc đó triethylamin (902 mg, 8,91 mmol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy ở 30 °C trong 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (60 mL) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (3 x 50 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không. Sắc ký silica gel (Giải hấp: 1:1 xăng / ethyl axetat) thu được **C34** dưới dạng dầu màu nâu, mà được dùng trực tiếp ở bước sau.

Bước 5. Tổng hợp methyl 2-[6-(tert-butoxycarbonyl)-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C35).

Dung dịch chứa **C34** (từ bước trên đây, $\leq 2,23$ mmol) trong axit axetic (15 mL) được khuấy ở 50 °C trong 16 giờ, vào lúc đó nó được cô trong chân không để tạo ra **C35** dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp. LCMS m/z 444,1 $[M+H]^+$.

Bước 6. Tổng hợp methyl 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C36).

Axit trifloaxetic (5 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa **C35** (từ bước trên đây; $\leq 2,23$ mmol) trong diclometan (10 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ các dung môi *trong chân không*, cặn được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước kali cacbonat bão hòa (40 mL), và chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 3 x 40 mL). Gôm các lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, cô trong chân không, và cho qua sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: 10:1:0,1 diclometan / metanol / amoni hydroxit đặc) để thu được **C36** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 640 mg, 1,86 mmol, 83% qua ba bước. LCMS m/z 344,1 $[M+H]^+$.

Bước 7. Tách metyl 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-yl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-1 (P17) và metyl 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-yl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-2 (P18).

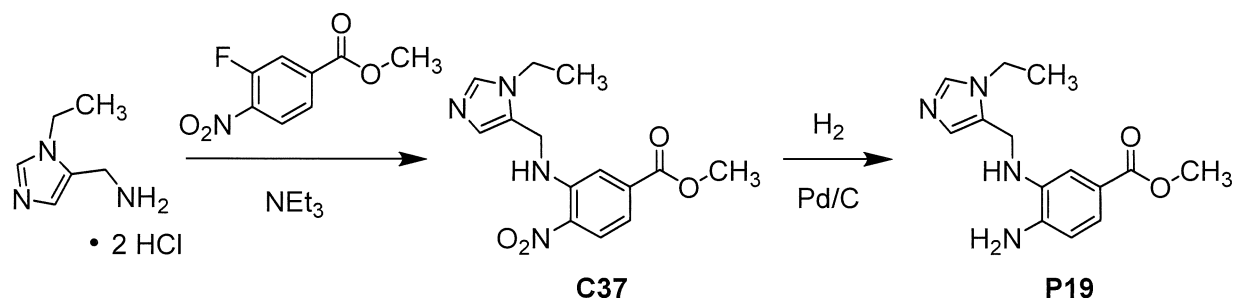
Thực hiện tách hợp chất **C36** (630 mg, 1,83 mmol) thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μ m; Pha động: 55:45 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Đỉnh rửa giải thứ nhất được chỉ định là ENT-1 (**P17**), và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là ENT-2 (**P18**); cả hai đều được tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

P17 Hiệu suất: 300 mg, 0,874 mmol, 48%. LCMS m/z 344,1 $[M+H]^+$. Thời gian giữ: 5,10 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,05% dietylamin; Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,5 phút, sau đó giữ ở 40% B trong 3,0 phút; Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút).

P18 Hiệu suất: 240 mg, 0,699 mmol, 38%. LCMS m/z 344,1 $[M+H]^+$. Thời gian giữ: 7,35 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **P17**).

Ví dụ điều chế P19

Metyl 4-amino-3-{[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}benzoat (P19)



Bước 1. Tổng hợp methyl 3-[[1-(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]amino]-4-nitrobenzoat (C37).

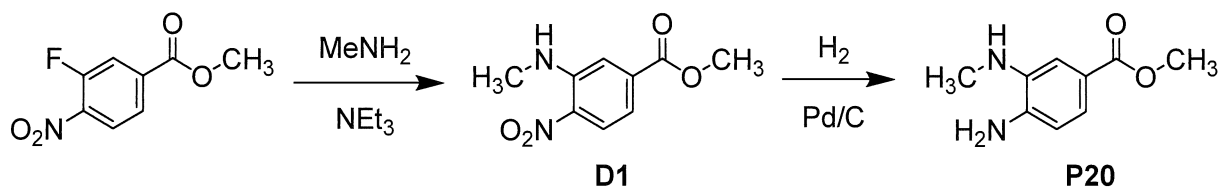
Triethylamin (3,65 mL, 26,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 3-fluoro-4-nitrobenzoat (1,00 g, 5,02 mmol) và 1-(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metanamin, muối dihydroclorua (1,00 g, 5,05 mmol) trong hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (12 mL) và metanol (8 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60 °C trong 40 giờ, vào lúc đó nó được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 2% metanol trong diclometan) để thu được **C37** dưới dạng chất rắn màu da cam. Hiệu suất: 1,27 g, 4,17 mmol, 83%. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Bước 2. Tổng hợp methyl 4-amino-3-[[1-(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]amino]benzoat (P19).

Hỗn hợp gồm paladi trên than ướt (144 mg) và **C37** (412 mg, 1,35 mmol) trong metanol (13 mL) được khuấy trong bình cầu hydro trong 16 giờ ở 25 °C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm đất tảo diatomit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được **P19** dưới dạng màu xám chất rắn. Hiệu suất: 340 mg, 1,24 mmol, 92%. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,66 (br s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 6,97 (br s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P20

Methyl 4-amino-3-(methylamino)benzoat (P20)



Bước 1. Tổng hợp methyl 3-(methylamino)-4-nitrobenzoat (D1).

Bổ sung methylamin (38,4 mL, 76,8 mmol, 2 M trong tetrahydrofuran), nhỏ giọt, trong 10 phút vào dung dịch chứa methyl 3-fluoro-4-nitrobenzoat (5,10 g, 25,6 mmol) trong

tetrahydrofuran (60 mL). Dung dịch màu vàng nhạt chuyển sang màu da cam sẫm ngay khi bổ sung và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với diethyl ete (100 mL) và lớp hữu cơ được rửa lần lượt với nước (50 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,26 g methyl 3-(methylamino)-4-nitrobenzoat (98%) dưới dạng chất rắn màu da cam sẫm. LCMS m/z 211,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H, giả thiết; một phần bị mờ bởi đỉnh dung môi), 3,95 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H).

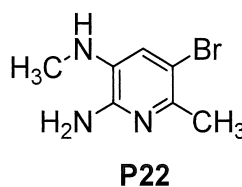
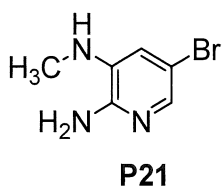
Bước 2. Tổng hợp methyl 4-amino-3-(methylamino)benzoat (P20).

Dung dịch chứa **D1** (5,26 g, 25,0 mmol) trong etanol (150 mL) được bổ sung vào 500 mL chai Parr[®] được nạp trước 10% paladi trên than (50% nước; 1 g). Hỗn hợp này được lắc trong môi trường hydro 50 psi (344.74 kPa) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, vào lúc đó nó được lọc và bánh lọc được rửa với etanol (100 mL). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4,38 g **P20** (97%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS m/z 181,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 7,46 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (br s, 2H), 3,21 (br s, 1H), 2,91 (s, 3H).

Ví dụ điều chế chuẩn bị P21 và P22

5-Bromo-N³-methylpyridin-2,3-diamin (**P21**) và

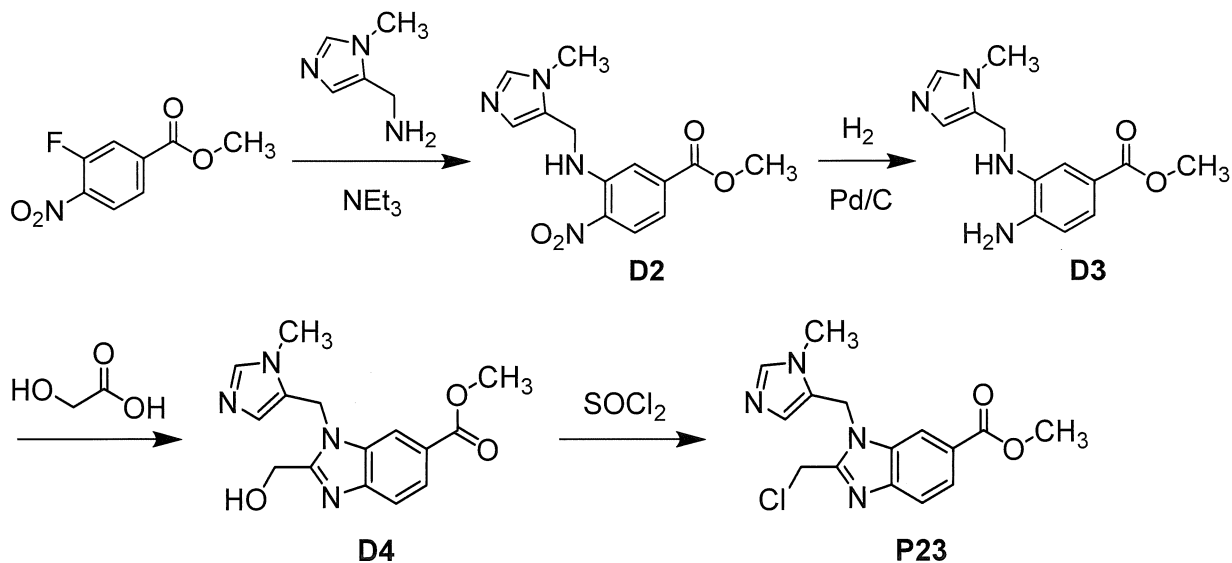
5-Bromo-N³,6-dimethylpyridin-2,3-diamin (**P22**)



Hợp chất trung gian **P21** được tổng hợp theo quy trình trong tài liệu chuyên ngành (Choi, J. Y. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 852–870). Hợp chất trung gian **P22** được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự.

Ví dụ điều chế P23

Metyl 2-(clometyl)-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat
(P23)



Bước 1. Tổng hợp metyl 3-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}-4-nitrobenzoat (D2).

Bổ sung từ từ 1-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanamin (670 mg, 6,0 mmol) và trietylamin (762 mg, 7,53 mmol) vào dung dịch không màu chứa metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1,0 g, 5,0 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60 °C trong 16 giờ, vào lúc đó nó được rót vào nước (30 mL) và chiết bằng diclometan (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: 20% metanol trong diclometan). Chất rắn màu vàng thu được được nghiền với 30:1 xăng / etyl axetat để tạo ra **D2** (1,2 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 290,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Bước 2. Tổng hợp metyl 4-amino-3-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}benzoat (D3).

Bổ sung paladi trên than 10% ướt (1 g) vào huyền phù chứa **D2** (5,46 g, 18,8 mmol) trong metanol (160 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro 1 at trong 36 giờ ở 20 °C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và bánh lọc được rửa với metanol (200 mL). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra **D3** (4,8 g, 98%) dưới dạng chất

rắn màu nâu. LCMS m/z 260,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,18 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,84 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Bước 3. Tổng hợp methyl 2-(hydroxymetyl)-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (D4).

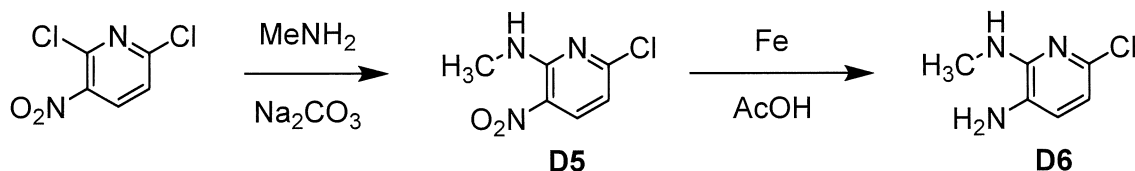
Hỗn hợp gồm **D3** (780 mg, 3,00 mmol) và axit 2-hydroxyaxetic (342 mg, 4,49 mmol) trong 1,3,5-trimetylbenzen (8 mL) được khuấy ở 140 °C trong 14 giờ và ở 25 °C trong 48 giờ. Dung dịch màu vàng trong suốt được gạn ra để tạo ra cặn màu nâu mà nó được hòa tan trong metanol (50 mL) và cô dưới áp suất giảm. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: 20% metanol trong diclometan) để tạo ra **D4** (318 mg, 35%) dưới dạng bột màu vàng. LCMS m/z 300,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 – 8,11 (m, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

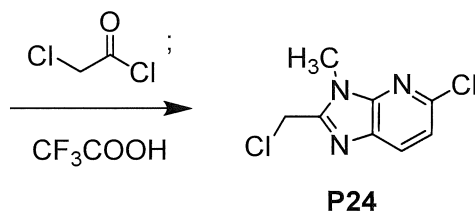
Bước 4. Tổng hợp methyl 2-(clometyl)-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (P23).

Bổ sung thionyl clorua (990 mg, 0,60 mL, 8,32 mmol), nhỏ giọt, ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù chứa **D4** (500 mg, 1,66 mmol) trong diclometan (10 mL) và *N,N*-dimetylformamit (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp theo, cô dưới áp suất giảm. Cặn màu nâu thu được được nghiền với diclometan (10 mL). Chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa với diclometan (5 mL) để tạo ra **P23** (431 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS m/z 318,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Ví dụ điều chế P24

5-clo-2-(clometyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (**P24**)





Bước 1. Tổng hợp 6-clo-N-metyl-3-nitropyridin-2-amin (D5).

Bổ sung dung dịch chứa methylamin trong tetrahydrofuran (2,0 M; 622 mL, 1,24 mol), nhỏ giọt, ở 0 °C bằng xyranh vào huyền phù chứa 2,6-diclo-3-nitropyridin (200 g, 1,04 mol) và Na₂CO₃ (132 g, 1,24 mol) trong etanol (1 L). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 18 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 5% etyl axetat trong xăng) để thu được **D5** (158 g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (br s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

Bước 2. Tổng hợp 6-clo-N²-metylpyridin-2,3-diamin (D6).

Bổ sung bột sắt (15,4 g, 276 mmol) vào hỗn hợp gồm **D5** (15,8 g, 84,2 mmol) trong axit axetic (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80 °C trong 3 giờ, vào lúc đó nó được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (2 x 100). Gom các lớp hữu cơ, cô dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: 1:1 etyl axetat / xăng) để thu được **D6** (8,40 g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 6,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H).

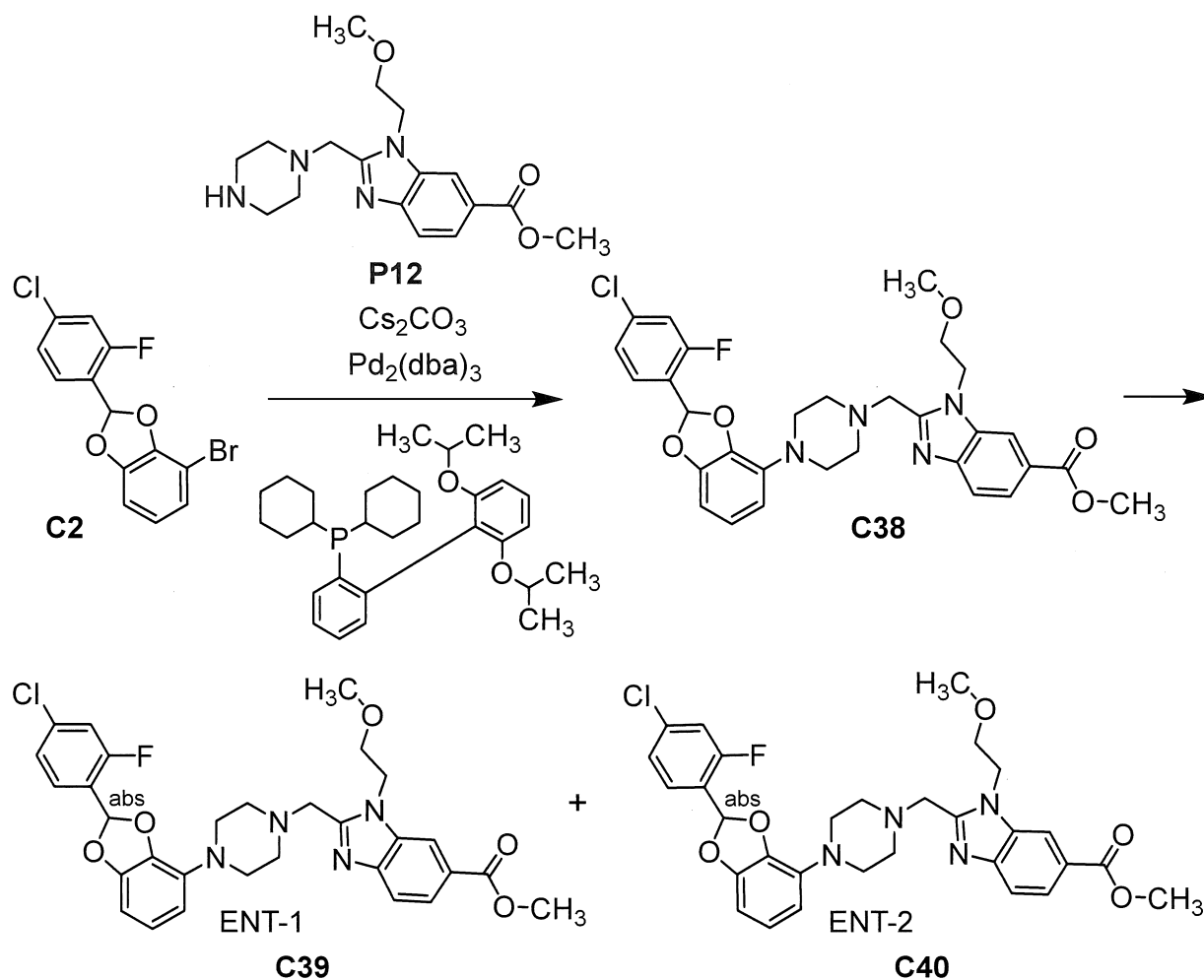
Bước 3. Tổng hợp 5-clo-2-(clometyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (P24).

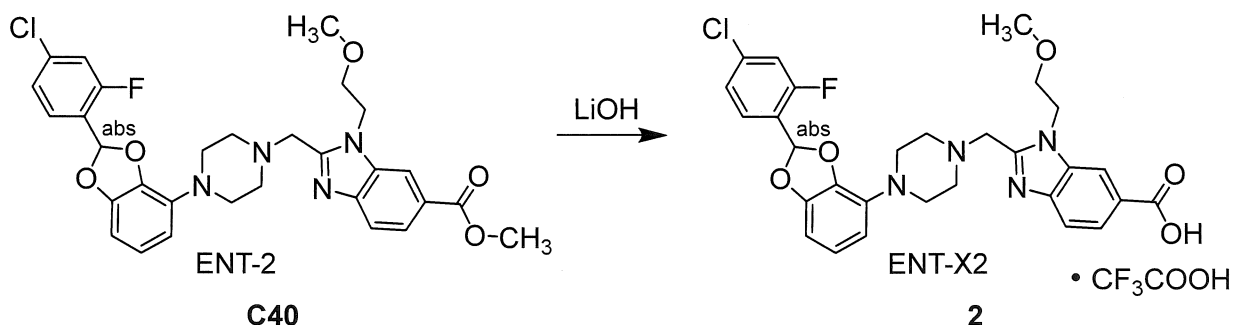
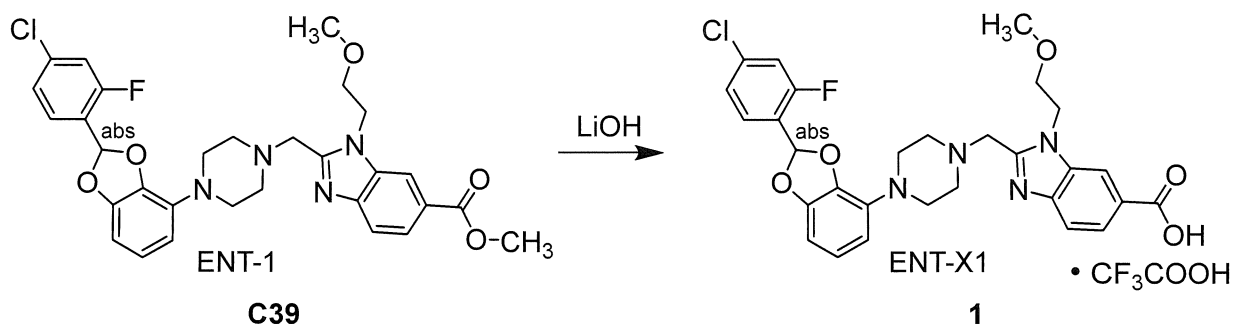
Bổ sung cloaxetyl clorua (55,5 mL, 698 mmol) vào dung dịch chứa **D6** (50,0 g, 317 mmol) trong 1,4-dioxan (1,2 L) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 15 °C trong 50 phút. Tiếp theo, nó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu, mà được hấp thụ trong axit trifloaxetic (1,2 L) và được khuấy ở 80 °C trong 60 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra a dầu màu nâu, mà nó được pha loãng với etyl axetat (1 L) và trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Khi việc giải phóng cacbon dioxit giảm xuống, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (200 mL). Gom phần chiết hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp

suất giảm. Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradient: 10% đến 25% ethyl axetat trong xăng) để thu được **P24** (61,0 g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS m/z 215,7 (quan sát thấy mẫu đồng vị diclo) $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ví dụ 1 và 2

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6- carboxylic, ENT-X1, muối trifloaxetat (**1**) [từ **C39**]; và
axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6- carboxylic, ENT-X2, muối trifloaxetat (**2**) [từ **C40**]





Bước 1. Tổng hợp metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C38).

Thử nghiệm này được tiến hành thành hai mẻ có cùng quy mô. Bình phản ứng chứa hỗn hợp gồm **C2** (500 mg, 1,52 mmol), **P12** (530 mg, 1,59 mmol), [2',6'-bis(propan-2-yloxy)biphenyl-2-yl](dixyclohexyl)phosphan (Ruphos; 142 mg, 0,304 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (139 mg, 0,152 mmol), và xeri cacbonat (1,48 g, 4,54 mmol) trong toluen (15 mL) được tạo chân không và nạp nitơ. Chu kỳ tạo chân không được lặp lại hai lần, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ, được gom với mẻ thứ hai, và lọc. Dịch lọc được cô, và cặn được cho qua sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 60% etyl axetat trong xăng) tiếp theo là sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: 1:1 xăng / etyl axetat) để thu được **C38** dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt. Hiệu suất kết hợp: 600 mg, 1,03 mmol, 34%. LCMS m/z 581,0♦ [M+H]⁺.

Bước 2. Tách metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-1 (C39) và metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-2 (C40).

Thực hiện tách hợp chất **C38** (780 mg, 1,34 mmol) thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Pha

động: 3:2 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)] . chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất, được chỉ định là ENT-1 (**C39**), thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 282 mg, 0,485 mmol, 36%. LCMS m/z 581,0♦ $[M+H]^+$. Thời gian lưu 1,90 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,05% diethylamin; Gradient: 5% B trong 0,20 phút, tiếp theo, 5% đến 40% B trong 1,4 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 1,05 phút; Lưu lượng: 4,0 mL/phút).

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai, được chỉ định là ENT-2, (**C40**), được cho qua bước tinh chế thứ hai bằng cách sử dụng SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μ m; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)] . Quy trình này tạo ra **C40 dưới dạng** chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 280 mg, 0,482 mmol, 36%. LCMS m/z 581,0♦ $[M+H]^+$. Thời gian giữ 2,18 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C39**).

*Bước 3. Tổng hợp axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X1, muối trifloaxetat (**1**) [từ **C39**].*

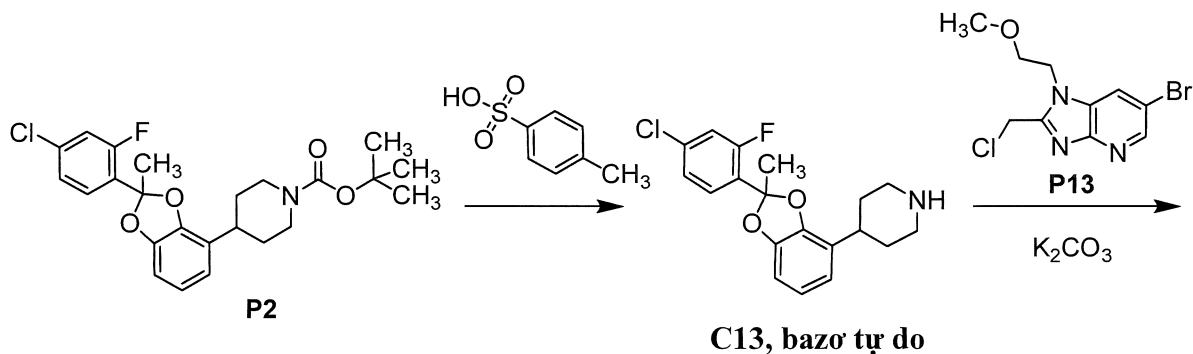
Dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,30 mL, 0,60 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C39** (70 mg, 0,12 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (3 mL) và tetrahydrofuran (3 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,30 mL, 0,60 mmol) lại được bổ sung, và tiếp tục khuấy trong 20 giờ nữa. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và tiếp theo cô trong chân không để loại bỏ metanol và tetrahydrofuran. Cặn được điều chỉnh đến độ pH=5 đến 6 bằng cách bổ sung axit trifloaxetic và tiếp theo, tinh chế bằng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: axit trifloaxetic 0,1% trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 30% đến 60% B) để thu được **1** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 40,5 mg, 59,5 μ mol, 50%. LCMS m/z 567,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,37 (br s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (br dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6,60 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 8H), 3,29 (s, 3H).

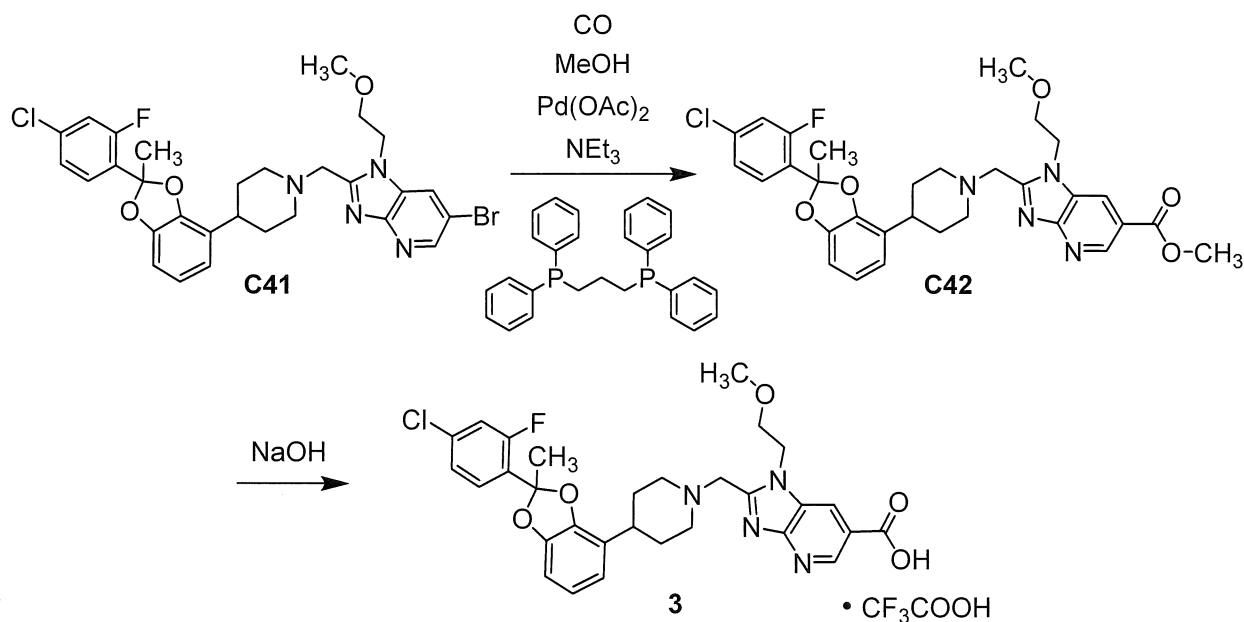
Bước 4. Tổng hợp axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X2, muối trifloaxetat (2) [từ C40].

Dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,30 mL, 0,60 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C40** (69 mg, 0,12 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (3 mL) và tetrahydrofuran (3 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,30 mL, 0,60 mmol) lại được bổ sung, và tiếp tục khuấy trong 20 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và tiếp theo, cô trong chân không để loại bỏ metanol và tetrahydrofuran. Cặn được điều chỉnh đến độ pH=5 đến 6 bằng cách bổ sung axit trifloaxetic và tiếp theo tinh chế bằng cách HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 µm; Pha động A: 0,1% axit trifloaxetic trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 30% đến 60% B) để thu được **2** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 22,9 mg, 33,6 µmol, 28%. LCMS m/z 567,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,40 – 8,35 (m, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (br dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,3, 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,60 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,65 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 8H), 3,29 (s, 3H).

Ví dụ 3

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic, muối trifloaxetat (**3**)





Bước 1. Tổng hợp 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin (C13, bazơ tự do).

Bổ sung axit *p*-toluensulfonic monohydrat (318 mg, 1,67 mmol) vào dung dịch chứa **P2** (300 mg, 0,670 mmol) trong etyl axetat (3,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ, vào lúc đó nó được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước kali cacbonat bão hòa (20 mL) và chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 3 x 50 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra **C13, bazơ tự do**, dưới dạng chất rắn màu nâu. Hiệu suất: 230 mg, 0,661 mmol, 99%.

Bước 2. Tổng hợp 6-bromo-2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (C41).

Huyền phù chứa **C13, bazơ tự do** (130 mg, 0,374 mmol), **P13** (130 mg, 0,427 mmol), và kali cacbonat (172 mg, 1,24 mmol) trong axetonitril (2 mL) được khuấy ở 50 °C trong 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: etyl axetat) để thu được **C41** dưới dạng dầu màu nâu. Hiệu suất: 114 mg, 0,185 mmol, 49%. LCMS *m/z* 617,1 (quan sát thấy mẫu đồng vị brom-clo) $[M+H]^+$.

Bước 3. Tổng hợp methyl 2-(4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylat (C42).

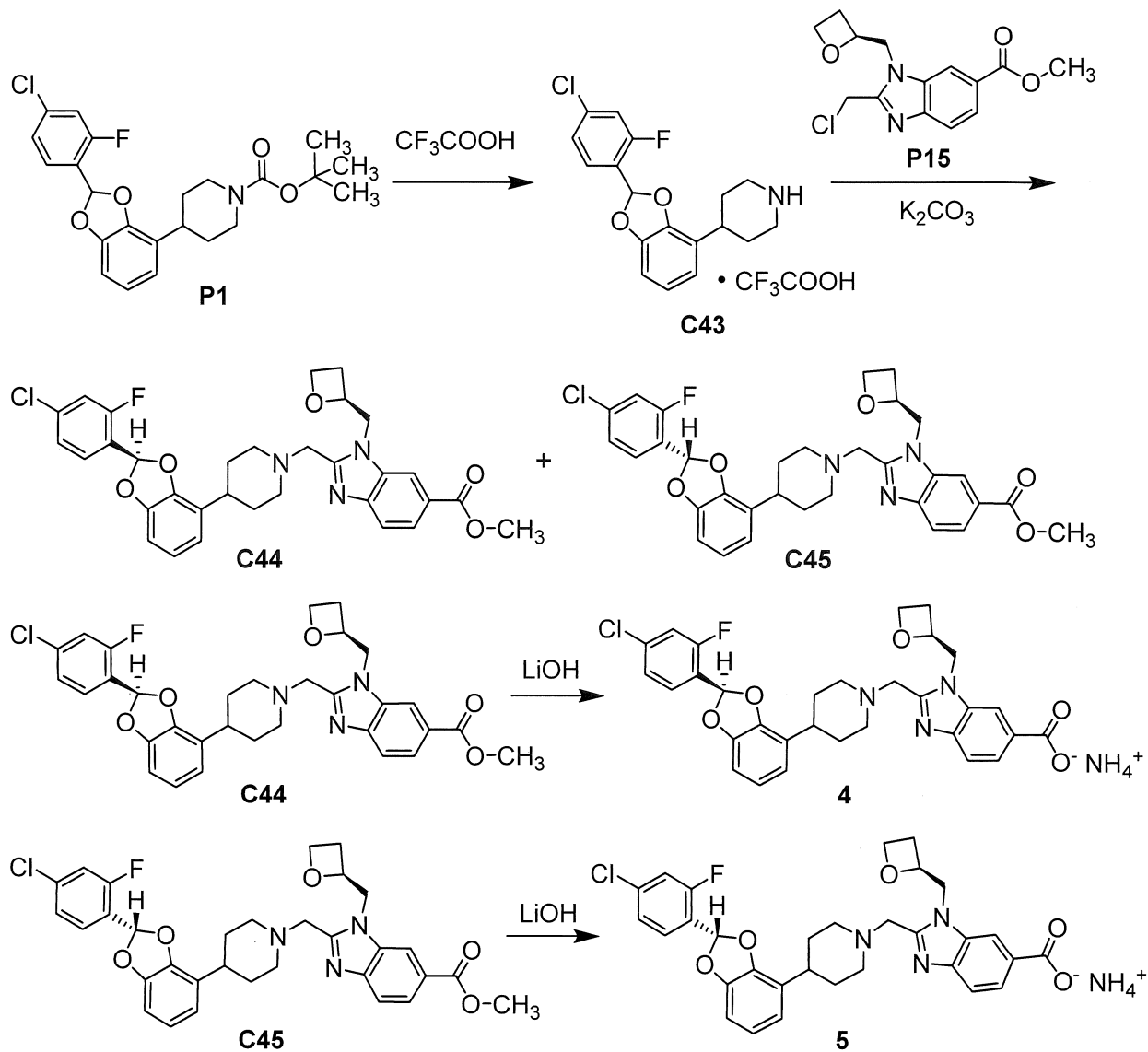
Dung dịch chứa **C41** (114 mg, 0,185 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (15,3 mg, 37,1 μ mol), paladi(II) axetat (8,3 mg, 37 μ mol), và trietylamin (187 mg, 1,85 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (5 mL) và *N,N*-dimetylformamit (1 mL) được khuấy ở 80 °C trong cacbon monoxit (50 psi) trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được pha loãng với etyl axetat (50 mL), nó được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (2 x 50 mL), sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: etyl axetat) tạo ra **C42** dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất: 60,0 mg, 0,101 mmol, 55%. LCMS *m/z* 617,2 (quan sát thấy mẫu đồng vị clo $[M+Na]^+$).

Bước 4. Tổng hợp axit 2-(4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic, muối trifloaxetat (3).

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (3 M; 1,0 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa **C42** (60,0 mg, 0,101 mmol) trong metanol (2,0 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Tiếp theo, nó được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 3 x 30 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Boston Green ODS, 5 μ m; Pha động A: axit trifloaxetic 0,1% trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 10% đến 95% B) để thu được **3** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 29,6 mg, 42,6 μ mol, 42%. LCMS *m/z* 581,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 8,4, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 2H), 4,98 – 4,89 (m, 2H, giả thiết; bị mờ nhiều do đỉnh nước), 4,64 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,04 – 3,92 (br m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,4, 4,2 Hz, 2H), 3,51 – 3,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

Ví dụ 4 và 5

Amoni 2-({4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**4**) và Amoni 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**5**)



*Bước 1. Tổng hợp 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, muối trifloaxetat (**C43**).*

Bổ sung axit trifloaxetic (1,3 mL) vào dung dịch chứa **P1** (300 mg, 0,691 mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 29 °C trong 2 giờ, vào lúc đó nó được cô trong chân không để thu được **C43** dưới dạng dầu màu nâu, mà được sử dụng trực tiếp trong bước sau.

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-({4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat

(**C44**) và *metyl 2-(4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat* (**C45**).

Bổ sung **P15** (204 mg, 0,692 mmol), tiếp theo là kali cacbonat (956 mg, 6,92 mmol) vào dung dịch chứa **C43** (từ bước trên đây, $\leq 0,691$ mmol) trong axetonitril (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 29 °C trong 16 giờ, vào lúc đó nó được lọc; dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: 2:1 xăng / etyl axetat) để tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm đồng phân không đối quang dưới dạng gồm màu vàng (178 mg). Việc tách thành hai sản phẩm được tiến hành bằng cách SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 μ m; Pha động: 55:45 cacbon dioxit / (metanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất, thu được dưới dạng dầu màu vàng, được chỉ định là **C44**. Hiệu suất: 44,3 mg, 74,8 μ mol, 11% qua 2 bước. LCMS m/z 592,1♦ [M+H]⁺. Thời gian lưu 4,26 phút (Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,05% diethylamin; Gradient: 5% đến 40% B trong 4,5 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 2,5 phút; Lưu lượng: 2,8 mL/phút).

Chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai được cho qua bước tinh chế thứ hai bằng SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 μ m; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% amoni hydroxit)], tạo ra chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai dưới dạng dầu không màu, mà được chỉ định là **C45**. Hiệu suất: 38 mg, 64 μ mol, 9% qua 2 bước. LCMS m/z 592,1♦ [M+H]⁺. Thời gian giữ 4,41 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C44**).

Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ ra ở dioxolan được chỉ định bằng sự tương quan tiềm tàng của **5** với mẫu của **5**, **axit tự do** được tổng hợp từ hợp chất trung gian **C48**; hóa lập thể tuyệt đối của hợp chất trung gian này được xác định bằng cách xác định công thức cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể (xem dưới đây) của **C49**, muối hemisulfat của **C48**.

Bước 3. Tổng hợp amoni 2-(4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (4).

Dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,80 mL, 1,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C44** (44,3 mg, 74,8 μ mol) trong hỗn hợp gồm metanol (1 mL) và tetrahydrofuran (1 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 26 °C trong 3 giờ. Tiếp theo, nó được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit trifloaxetic, và hỗn hợp thu

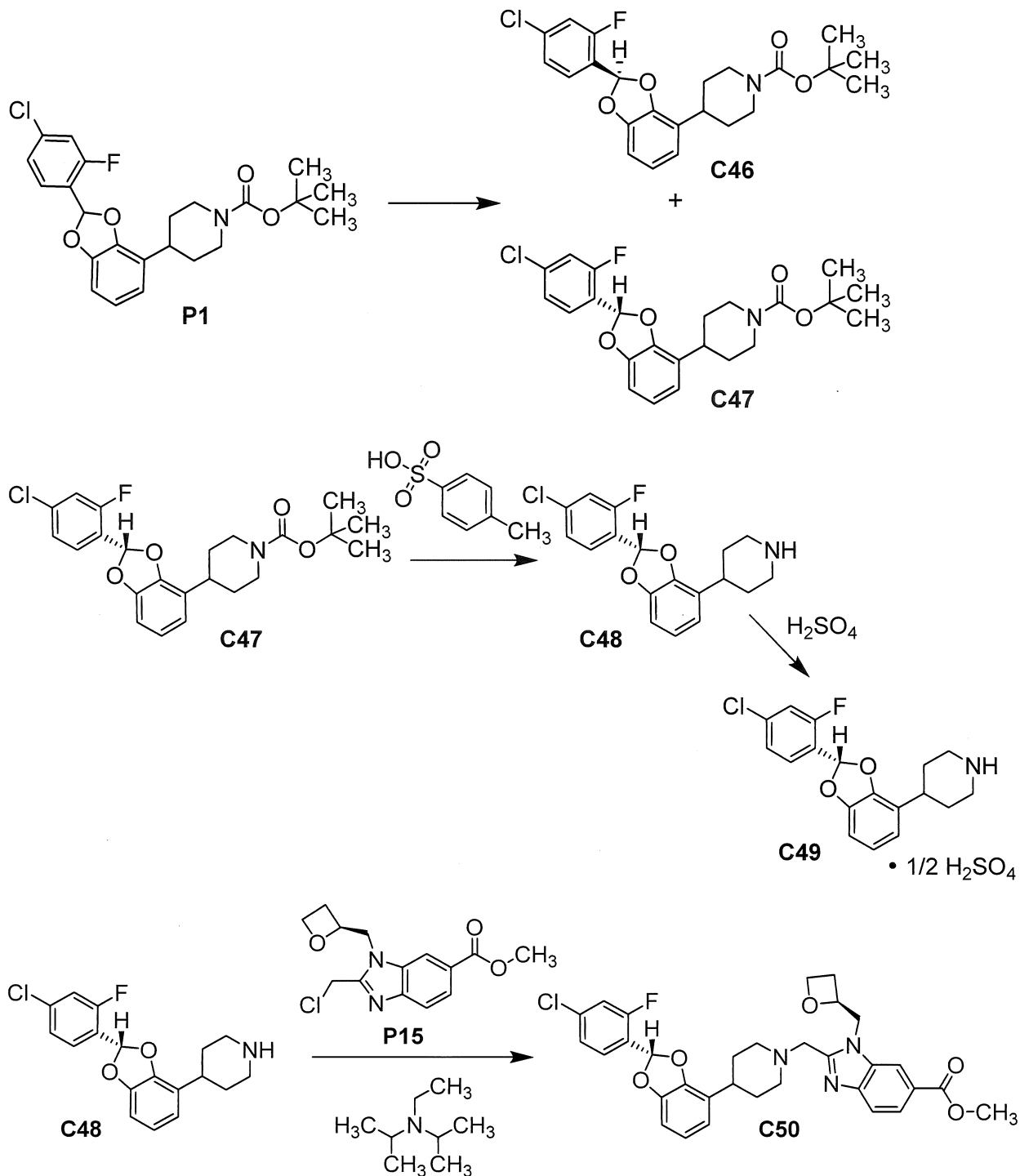
được được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 30% đến 50% B) để thu được **4** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 26,6 mg, 44,7 μ mol, 60%. LCMS m/z 578,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,31 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 10,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (br dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 6,77 (br dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 6,73 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 5,29 – 5,18 (m, 1H), 4,9 – 4,78 (m, 1H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 4,68 (dd, $J = 15,3, 2,7$ Hz, 1H), 4,54 (td, $J = 8,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,44 (dt, $J = 9,2, 5,9$ Hz, 1H), 4,02 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 49,0$ Hz, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 2H).

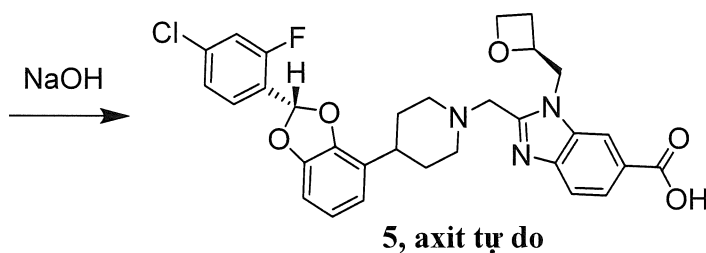
*Bước 4. Tổng hợp amoni 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**5**).*

Dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,80 mL, 1,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C45** (38 mg, 64 μ mol) trong hỗn hợp gồm metanol (1 mL) và tetrahydrofuran (1 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 24 °C trong 2,5 giờ. Tiếp theo, nó được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và hỗn hợp thu được được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 29% đến 49% B), tạo ra **5** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 27,9 mg, 46,9 μ mol, 73%. LCMS m/z 577,9♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,32 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (br dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 1H), 6,77 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 6,73 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 5,30 – 5,20 (m, 1H), 4,9 – 4,79 (m, 1H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 4,68 (dd, $J = 15,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,44 (dt, $J = 9,2, 5,9$ Hz, 1H), 4,02 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 44,6$ Hz, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 2,80 – 2,67 (m, 2H), 2,55 – 2,30 (m, 3H), 2,02 – 1,78 (m, 4H).

Quy trình khác để tổng hợp Ví dụ 5, axit tự do

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic (**5**, **axit tự do**)





Bước 1. Tách tert-butyl 4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (C46) và tert-butyl 4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (C47).

Thực hiện tách hợp chất **P1** (10 g, 23 mmol) thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng HPLC pha đảo [Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 μ m; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,2% 1-aminopropan-2-ol)]. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được chỉ định là **C46**, và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là **C47**; cả hai đều thu được dưới dạng dầu không màu. Hóa lập thể tuyệt đối được chỉ ra cho **C46** và **C47** được chỉ định trên cơ sở xác định công thức cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể được tiến hành trên **C49**, mà được tổng hợp từ **C47** (xem dưới đây).

C46 Hiệu suất: 4,47 g, 10,3 mmol, 45%. Thời gian giữ: 3,98 phút [Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol chứa 0,2% 1-aminopropan-2-ol; Gradient: 5% B trong 1,00 phút, tiếp theo, 5% đến 60% B trong 8,00 phút; Lưu lượng: 3,0 mL/phút; áp suất ngược: 120 Bar (12 MPa).

C47 Hiệu suất: 4,49 g, 10,3 mmol, 45%. Thời gian giữ: 4,32 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C46**).

Bước 2. Tổng hợp 4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin (C48).

Axit *p*-toluensulfonic monohydrat (566 mg, 2,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C47** (1,12 g, 2,58 mmol) trong etyl axetat (26 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được đun nóng ở 45 °C trong 16 giờ, nó được cô trong chân không, hòa tan trong etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và gom lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm, tạo ra **C48** dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột (947 mg), LCMS m/z 334,0♦ [M+H]⁺. Một phần của chất này, mà vẫn chứa một ít axit *p*-toluensulfonic, được sử dụng trong quá trình tổng hợp **C50** dưới đây.

Phần thứ hai của chất rắn màu trắng dạng bột (440 mg) được hòa tan trong etyl axetat (25 mL) và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 15 mL); lớp

hữu cơ được sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không để thu được **C48** (350 mg) dưới dạng dầu không màu mà nó không còn chứa axit *p*-toluensulfonic. Hiệu suất điều chỉnh: 350 mg, 1,05 mmol, 88%. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,53 (dd, J = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 2H), 2,86 – 2,69 (m, 3H), 1,90 – 1,68 (m, 4H).

Bước 3. Tổng hợp 4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, muối hemisulfat (C49).

Dung dịch 0,1 M chứa **C48** (dầu không màu từ bước trên) trong etyl axetat được điều chế và cho qua màn hình muối. Ở đây chỉ mô tả việc tạo thành muối sulfat. Hỗn hợp gồm axit sulfuric (25 μmol) và dung dịch chứa chất nền (0,1 M, 250 μL , 25 μmol) được đun nóng đến 45 $^{\circ}\text{C}$ trong 1 giờ, để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 15 giờ. Huyền phù thu được được xử lý bằng metanol (khoảng 150 μL) cho đến khi dung dịch được tạo thành; dung dịch này được để cho từ từ bay hơi qua đêm, cho đến khi còn lại khoảng 50 μL dung môi. Một trong số các tinh thể thu được được phân tích bằng cách xác định công thức cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể, tạo thành hóa lập thể tuyệt đối như được thể hiện.

Xác định cấu tạo của C49 bằng tia X đơn tinh thể

Phân tích tia X tinh thể đơn.

Tiến hành thu thập dữ liệu bằng nhiễu xạ kế Bruker D8 Venture ở nhiệt độ trong phòng. Dữ liệu thu thập từ việc quét omega và phi.

Cấu trúc được giải thích bằng cách tạo pha thực sử dụng bộ phần mềm SHELX trong nhóm không gian loại tinh thể 3 trục giao nhau *P212121*. Cấu trúc được sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương tối thiểu với ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và tinh chỉnh bằng cách sử dụng các thông số thay thế dị hướng.

Các nguyên tử hydro nằm ở vị trí nitơ được phát hiện từ bản đồ độ lệch Fourier và được tinh chỉnh với khoảng cách giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt vào các vị trí đã tính toán và được để vào vị trí các nguyên tử mang chúng. Việc tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số chuyển vị đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Đơn vị bất đối xứng bao gồm hai phân tử của **C48** được proton hóa, một phân tử của axit sulfuric được khử proton hai lần, và một phân tử nước chiếm toàn bộ. Do đó, công thức cấu tạo là muối hemisulfat và hemihydrat. Nhân cloflophenyl bị làm hỗn loạn và tạo mẫu với tỷ lệ chiếm hữu là 60/40, với nhân được lật giữa hai vị trí.

Thực hiện phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng các phương pháp có thể (Hooft 2008) bằng cách sử dụng PLATON (Spek). Kết quả cho thấy rằng cấu trúc tuyệt đối đã được gán chính xác; phương pháp này tính ra rằng khả năng cấu trúc là đúng là 100,0. Thông số Hooft được đưa ra là 0,061 với esd là 0,004 và thông số Parson được đưa ra là 0,063 với esd là 0,005.

Chỉ số R cuối là 3,1%. Sai phân Fourier cuối cho thấy không có mật độ điện tử mất mát hoặc được đặt không đúng chỗ.

Tinh thể phù hợp, sự thu gom dữ liệu, và việc tinh chỉnh thông tin được tổng kết trong Bảng E. Sự phối trí nguyên tử, độ dài liên kết, góc liên kết, và thông số thay thế được nêu trong các Bảng F – H.

Phần mềm và tài liệu tham khảo

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, và A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, A39, 867-881.

Bảng E. Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc của hợp chất **C49**

Công thức thực nghiệm	C ₃₆ H ₃₈ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₉ S
Trọng lượng công thức	783,64
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Tam tà
Nhóm không gian	P1

Kích thước ô mạng đơn vị	$a = 5,9095(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 86,5910(10)^\circ$ $b = 6,1712(2) \text{ \AA}$ $\beta = 89,3680(10)^\circ$ $c = 25,6096(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 75,7680(10)^\circ$
Thể tích	$903,68(5) \text{ \AA}^3$
Z	1
Tỷ trọng (theo tính toán)	$1,440 \text{ Mg/m}^3$
Hệ số hấp thụ $2,743 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	408
Cỡ tinh thể	$0,380 \times 0,120 \times 0,080 \text{ mm}^3$
Khoảng theta đối với dữ liệu thu thập	3,458 đến $72,096^\circ$
Khoảng chỉ số	$-7 \leq h \leq 7$, $-7 \leq k \leq 7$, -
$3l \leq l \leq 3l$	
Phản xạ thu thập được	24619
Phản xạ độc lập	6399 [$R_{int} = 0,0323$]
Bổ sung cho theta = $67,679^\circ$ 96,6%	
Hiệu chỉnh độ hấp thụ	Thực nghiệm
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu với ma trận
đầy đủ trên F^2	
Dữ liệu/ Giới hạn/ thông số	6399 / 9 / 495
Mức phù hợp trên F^2	1,014
Chỉ số R cuối [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0305$, $wR2 = 0,0805$
Các chỉ số R (R (tất cả số liệu) $R1 = 0,0310$, $wR2 = 0,0810$	
Thông số cấu trúc tuyệt đối 0,058(4)	
Hệ số tắt n/a	
Sai lệch lớn nhất của đỉnh và hố	0,167 và -0,184 e. $\text{\AA}^{-3}$

Bảng F. Các tọa độ phối trí nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số mức dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp chất **C49**. U(eq) được xác định là một phần ba vết của tenxơ U^{ij} được trực giao hóa.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	8968(1)	2512(1)	4774(1)	33(1)
Cl(1)	2534(3)	7001(5)	9863(1)	161(1)
F(1)	9192(9)	7761(7)	8721(2)	95(1)
C(1)	7533(7)	6719(7)	8821(1)	72(1)

38000

C(2)	6041(9)	7355(8)	9230(2)	92(1)
C(3)	4428(8)	6206(10)	9350(2)	93(2)
C(4)	4276(8)	4392(9)	9082(2)	86(1)
C(5)	5801(7)	3784(7)	8678(1)	69(1)
C(6)	7444(6)	4930(5)	8533(1)	56(1)
Cl(1')	2534(3)	7001(5)	9863(1)	161(1)
F(1')	6045(13)	1811(12)	8450(3)	95(1)
C(1')	5801(7)	3784(7)	8678(1)	69(1)
C(2')	4276(8)	4392(9)	9082(2)	86(1)
C(3')	4428(8)	6206(10)	9350(2)	93(2)
C(4')	6041(9)	7355(8)	9230(2)	92(1)
C(5')	7533(7)	6719(7)	8821(1)	72(1)
C(6')	7444(6)	4930(5)	8533(1)	56(1)
Cl(2)	-2047(5)	12265(3)	154(1)	157(1)
F(2)	-2662(7)	5436(7)	1220(2)	92(1)
C(19)	-1591(6)	7059(7)	1154(1)	68(1)
C(20)	-2327(8)	8653(9)	752(2)	88(1)
C(21)	-1157(9)	10260(8)	665(2)	88(1)
C(22)	728(9)	10361(7)	964(2)	80(1)
C(23)	1431(6)	8731(6)	1364(1)	65(1)
C(24)	274(5)	7058(5)	1472(1)	54(1)
Cl(2')	-2047(5)	12265(3)	154(1)	157(1)
F(2')	3433(15)	8441(16)	1630(4)	92(1)
C(19')	1431(6)	8731(6)	1364(1)	65(1)
C(20')	728(9)	10361(7)	964(2)	80(1)
C(21')	-1157(9)	10260(8)	665(2)	88(1)
C(22')	-2327(8)	8653(9)	752(2)	88(1)
C(23')	-1591(6)	7059(7)	1154(1)	68(1)
C(24')	274(5)	7058(5)	1472(1)	54(1)
N(1)	4370(3)	2950(4)	5713(1)	41(1)
N(2)	4133(4)	8236(3)	4386(1)	42(1)
O(1)	10923(4)	2331(5)	8233(1)	77(1)

38000

O(2)	7874(4)	3730(4)	7651(1)	64(1)
O(3)	1766(4)	6201(4)	2352(1)	64(1)
O(4)	2966(5)	3591(4)	1729(1)	75(1)
O(5)	9024(3)	2305(3)	4214(1)	50(1)
O(6)	7650(4)	989(3)	5024(1)	63(1)
O(7)	11358(3)	1934(4)	4982(1)	64(1)
O(8)	7789(3)	4827(3)	4909(1)	46(1)
O(1W)	10276(4)	6879(4)	5537(1)	54(1)
C(7)	9086(6)	4293(6)	8090(1)	63(1)
C(8)	9234(4)	1745(5)	7490(1)	44(1)
C(9)	11056(5)	930(6)	7834(1)	54(1)
C(10)	12654(5)	-1059(6)	7768(1)	62(1)
C(11)	12316(5)	-2213(6)	7338(1)	58(1)
C(12)	10459(4)	-1405(5)	6994(1)	47(1)
C(13)	8826(4)	623(4)	7066(1)	38(1)
C(14)	6762(4)	1637(4)	6711(1)	37(1)
C(15)	7243(4)	3516(4)	6343(1)	42(1)
C(16)	5126(4)	4639(4)	6009(1)	44(1)
C(17)	3883(5)	1105(5)	6056(1)	50(1)
C(18)	5997(4)	-38(4)	6386(1)	41(1)
C(25)	996(6)	5296(6)	1900(1)	60(1)
C(26)	3848(5)	4738(4)	2505(1)	45(1)
C(27)	4542(6)	3183(5)	2133(1)	52(1)
C(28)	6579(6)	1567(5)	2178(1)	56(1)
C(29)	7932(6)	1577(5)	2620(1)	56(1)
C(30)	7236(5)	3123(5)	2992(1)	51(1)
C(31)	5126(5)	4786(4)	2944(1)	42(1)
C(32)	4261(4)	6474(4)	3352(1)	39(1)
C(33)	6145(5)	7543(5)	3544(1)	51(1)
C(34)	5139(5)	9272(4)	3932(1)	50(1)
C(35)	2313(5)	7116(5)	4227(1)	49(1)
C(36)	3263(4)	5420(4)	3826(1)	42(1)

Bảng G. Bond lengths [Å] và angles [°] for C49.

S(1)-O(5)	1,4463(18)
S(1)-O(7)	1,4668(19)
S(1)-O(6)	1,475(2)
S(1)-O(8)	1,4863(18)
Cl(1)-C(3)	1,731(4)
F(1)-C(1)	1,314(6)
C(1)-C(6)	1,375(5)
C(1)-C(2)	1,374(6)
C(2)-C(3)	1,343(8)
C(2)-H(2)	0,9300
C(3)-C(4)	1,369(8)
C(4)-C(5)	1,373(6)
C(4)-H(4)	0,9300
C(5)-C(6)	1,370(5)
C(5)-H(5)	0,9300
C(6)-C(7)	1,493(5)
Cl(1')-C(3')	1,731(4)
F(1')-C(1')	1,357(8)
C(1')-C(6')	1,370(5)
C(1')-C(2')	1,373(6)
C(2')-C(3')	1,369(8)
C(2')-H(2')	0,9300
C(3')-C(4')	1,343(8)
C(4')-C(5')	1,374(6)
C(4')-H(4')	0,9300
C(5')-C(6')	1,375(5)
C(5')-H(5')	0,9300
C(6')-C(7)	1,493(5)

Cl(2)-C(21)	1,739(4)
F(2)-C(19)	1,312(5)
C(19)-C(24)	1,378(5)
C(19)-C(20)	1,378(6)
C(20)-C(21)	1,348(7)
C(20)-H(20)	0,9300
C(21)-C(22)	1,375(7)
C(22)-C(23)	1,384(6)
C(22)-H(22)	0,9300
C(23)-C(24)	1,385(5)
C(23)-H(23)	0,9300
C(24)-C(25)	1,485(5)
Cl(2')-C(21')	1,739(4)
F(2')-C(19')	1,340(9)
C(19')-C(20')	1,384(6)
C(19')-C(24')	1,385(5)
C(20')-C(21')	1,375(7)
C(20')-H(20')	0,9300
C(21')-C(22')	1,348(7)
C(22')-C(23')	1,378(6)
C(22')-H(22')	0,9300
C(23')-C(24')	1,378(5)
C(23')-H(23')	0,9300
C(24')-C(25)	1,485(5)
N(1)-C(17)	1,480(4)
N(1)-C(16)	1,480(3)
N(1)-H(1X)	0,95(2)
N(1)-H(1Y)	0,97(2)
N(2)-C(34)	1,483(4)
N(2)-C(35)	1,487(4)
N(2)-H(2X)	0,96(2)
N(2)-H(2Y)	0,99(2)

O(1)-C(9)	1,368(4)
O(1)-C(7)	1,445(4)
O(2)-C(8)	1,373(3)
O(2)-C(7)	1,443(3)
O(3)-C(26)	1,380(3)
O(3)-C(25)	1,440(3)
O(4)-C(27)	1,369(4)
O(4)-C(25)	1,447(4)
O(1W)-H(1WX)	0,93(2)
O(1W)-H(1WY)	0,94(2)
C(7)-H(7)	0,9800
C(8)-C(9)	1,374(4)
C(8)-C(13)	1,376(4)
C(9)-C(10)	1,370(5)
C(10)-C(11)	1,387(5)
C(10)-H(10)	0,9300
C(11)-C(12)	1,390(4)
C(11)-H(11)	0,9300
C(12)-C(13)	1,400(4)
C(12)-H(12)	0,9300
C(13)-C(14)	1,514(3)
C(14)-C(18)	1,518(3)
C(14)-C(15)	1,528(3)
C(14)-H(14)	0,9800
C(15)-C(16)	1,518(3)
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700
C(17)-C(18)	1,513(4)
C(17)-H(17A)	0,9700
C(17)-H(17B)	0,9700

C(18)-H(18A)	0,9700
C(18)-H(18B)	0,9700
C(25)-H(25)	0,9800
C(26)-C(31)	1,367(4)
C(26)-C(27)	1,379(3)
C(27)-C(28)	1,363(4)
C(28)-C(29)	1,394(5)
C(28)-H(28)	0,9300
C(29)-C(30)	1,376(4)
C(29)-H(29)	0,9300
C(30)-C(31)	1,408(4)
C(30)-H(30)	0,9300
C(31)-C(32)	1,514(3)
C(32)-C(33)	1,527(4)
C(32)-C(36)	1,524(3)
C(32)-H(32)	0,9800
C(33)-C(34)	1,510(4)
C(33)-H(33A)	0,9700
C(33)-H(33B)	0,9700
C(34)-H(34A)	0,9700
C(34)-H(34B)	0,9700
C(35)-C(36)	1,515(3)
C(35)-H(35A)	0,9700
C(35)-H(35B)	0,9700
C(36)-H(36A)	0,9700
C(36)-H(36B)	0,9700
O(5)-S(1)-O(7)	109,68(13)
O(5)-S(1)-O(6)	109,65(13)
O(7)-S(1)-O(6)	109,45(15)
O(5)-S(1)-O(8)	111,22(11)
O(7)-S(1)-O(8)	109,11(11)
O(6)-S(1)-O(8)	107,69(11)

F(1)-C(1)-C(6)	118,6(4)
F(1)-C(1)-C(2)	119,1(4)
C(6)-C(1)-C(2)	122,1(4)
C(3)-C(2)-C(1)	118,9(4)
C(3)-C(2)-H(2)	120,5
C(1)-C(2)-H(2)	120,5
C(2)-C(3)-C(4)	121,6(4)
C(2)-C(3)-Cl(1)	119,3(4)
C(4)-C(3)-Cl(1)	119,1(5)
C(3)-C(4)-C(5)	118,2(5)
C(3)-C(4)-H(4)	120,9
C(5)-C(4)-H(4)	120,9
C(6)-C(5)-C(4)	122,4(4)
C(6)-C(5)-H(5)	118,8
C(4)-C(5)-H(5)	118,8
C(5)-C(6)-C(1)	116,7(3)
C(5)-C(6)-C(7)	122,7(3)
C(1)-C(6)-C(7)	120,6(3)
F(1')-C(1')-C(6')	114,7(4)
F(1')-C(1')-C(2')	122,1(5)
C(6')-C(1')-C(2')	122,4(4)
C(3')-C(2')-C(1')	118,2(5)
C(3')-C(2')-H(2')	120,9
C(1')-C(2')-H(2')	120,9
C(4')-C(3')-C(2')	121,6(4)
C(4')-C(3')-Cl(1')	119,3(4)
C(2')-C(3')-Cl(1')	119,1(5)
C(3')-C(4')-C(5')	118,9(4)
C(3')-C(4')-H(4')	120,5
C(5')-C(4')-H(4')	120,5
C(6')-C(5')-C(4')	122,1(4)
C(6')-C(5')-H(5')	118,9

C(4')-C(5')-H(5')	118,9
C(1')-C(6')-C(5')	116,7(3)
C(1')-C(6')-C(7)	122,7(3)
C(5')-C(6')-C(7)	120,6(3)
F(2)-C(19)-C(24)	119,3(4)
F(2)-C(19)-C(20)	118,1(4)
C(24)-C(19)-C(20)	122,5(4)
C(21)-C(20)-C(19)	118,4(4)
C(21)-C(20)-H(20)	120,8
C(19)-C(20)-H(20)	120,8
C(20)-C(21)-C(22)	122,4(4)
C(20)-C(21)-Cl(2)	118,9(4)
C(22)-C(21)-Cl(2)	118,7(4)
C(21)-C(22)-C(23)	117,8(4)
C(21)-C(22)-H(22)	121,1
C(23)-C(22)-H(22)	121,1
C(22)-C(23)-C(24)	122,0(4)
C(22)-C(23)-H(23)	119,0
C(24)-C(23)-H(23)	119,0
C(19)-C(24)-C(23)	116,8(3)
C(19)-C(24)-C(25)	120,3(3)
C(23)-C(24)-C(25)	122,9(3)
F(2')-C(19')-C(20')	123,5(5)
F(2')-C(19')-C(24')	113,9(5)
C(20')-C(19')-C(24')	122,0(4)
C(21')-C(20')-C(19')	117,8(4)
C(21')-C(20')-H(20')	121,1
C(19')-C(20')-H(20')	121,1
C(22')-C(21')-C(20')	122,4(4)
C(22')-C(21')-Cl(2')	118,9(4)
C(20')-C(21')-Cl(2')	118,7(4)
C(21')-C(22')-C(23')	118,4(4)

C(21')-C(22')-H(22')	120,8
C(23')-C(22')-H(22')	120,8
C(24')-C(23')-C(22')	122,5(4)
C(24')-C(23')-H(23')	118,7
C(22')-C(23')-H(23')	118,7
C(23')-C(24')-C(19')	116,8(3)
C(23')-C(24')-C(25)	120,3(3)
C(19')-C(24')-C(25)	122,9(3)
C(17)-N(1)-C(16)	112,6(2)
C(17)-N(1)-H(1X)	110,7(19)
C(16)-N(1)-H(1X)	108(2)
C(17)-N(1)-H(1Y)	108(2)
C(16)-N(1)-H(1Y)	112,4(19)
H(1X)-N(1)-H(1Y)	105(3)
C(34)-N(2)-C(35)	112,2(2)
C(34)-N(2)-H(2X)	109,7(19)
C(35)-N(2)-H(2X)	109,7(19)
C(34)-N(2)-H(2Y)	107,7(19)
C(35)-N(2)-H(2Y)	110,8(19)
H(2X)-N(2)-H(2Y)	107(3)
C(9)-O(1)-C(7)	106,0(2)
C(8)-O(2)-C(7)	105,9(2)
C(26)-O(3)-C(25)	105,9(2)
C(27)-O(4)-C(25)	105,7(2)
H(1WX)-O(1W)-H(1WY)	105(4)
O(2)-C(7)-O(1)	106,5(3)
O(2)-C(7)-C(6)	110,4(3)
O(1)-C(7)-C(6)	111,2(3)
O(2)-C(7)-C(6')	110,4(3)
O(1)-C(7)-C(6')	111,2(3)
O(2)-C(7)-H(7)	109,6
O(1)-C(7)-H(7)	109,6

C(6)-C(7)-H(7)	109,6
C(9)-C(8)-O(2)	110,0(2)
C(9)-C(8)-C(13)	123,4(2)
O(2)-C(8)-C(13)	126,6(2)
O(1)-C(9)-C(10)	128,1(3)
O(1)-C(9)-C(8)	110,1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121,7(3)
C(9)-C(10)-C(11)	116,3(3)
C(9)-C(10)-H(10)	121,8
C(11)-C(10)-H(10)	121,8
C(10)-C(11)-C(12)	122,0(3)
C(10)-C(11)-H(11)	119,0
C(12)-C(11)-H(11)	119,0
C(11)-C(12)-C(13)	121,3(3)
C(11)-C(12)-H(12)	119,4
C(13)-C(12)-H(12)	119,4
C(8)-C(13)-C(12)	115,3(2)
C(8)-C(13)-C(14)	119,8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	124,9(2)
C(13)-C(14)-C(18)	114,2(2)
C(13)-C(14)-C(15)	111,38(19)
C(18)-C(14)-C(15)	108,70(19)
C(13)-C(14)-H(14)	107,4
C(18)-C(14)-H(14)	107,4
C(15)-C(14)-H(14)	107,4
C(16)-C(15)-C(14)	111,7(2)
C(16)-C(15)-H(15A)	109,3
C(14)-C(15)-H(15A)	109,3
C(16)-C(15)-H(15B)	109,3
C(14)-C(15)-H(15B)	109,3
H(15A)-C(15)-H(15B)	107,9
N(1)-C(16)-C(15)	109,9(2)

N(1)-C(16)-H(16A)	109,7
C(15)-C(16)-H(16A)	109,7
N(1)-C(16)-H(16B)	109,7
C(15)-C(16)-H(16B)	109,7
H(16A)-C(16)-H(16B)	108,2
N(1)-C(17)-C(18)	110,94(19)
N(1)-C(17)-H(17A)	109,5
C(18)-C(17)-H(17A)	109,5
N(1)-C(17)-H(17B)	109,5
C(18)-C(17)-H(17B)	109,5
H(17A)-C(17)-H(17B)	108,0
C(17)-C(18)-C(14)	110,6(2)
C(17)-C(18)-H(18A)	109,5
C(14)-C(18)-H(18A)	109,5
C(17)-C(18)-H(18B)	109,5
C(14)-C(18)-H(18B)	109,5
H(18A)-C(18)-H(18B)	108,1
O(3)-C(25)-O(4)	106,6(2)
O(3)-C(25)-C(24')	111,0(3)
O(4)-C(25)-C(24')	109,4(3)
O(3)-C(25)-C(24)	111,0(3)
O(4)-C(25)-C(24)	109,4(3)
O(3)-C(25)-H(25)	109,9
O(4)-C(25)-H(25)	109,9
C(24)-C(25)-H(25)	109,9
C(31)-C(26)-C(27)	123,2(3)
C(31)-C(26)-O(3)	127,3(2)
C(27)-C(26)-O(3)	109,5(2)
C(28)-C(27)-O(4)	127,7(2)
C(28)-C(27)-C(26)	121,9(3)
O(4)-C(27)-C(26)	110,3(2)
C(27)-C(28)-C(29)	116,3(2)

C(27)-C(28)-H(28)	121,9
C(29)-C(28)-H(28)	121,9
C(30)-C(29)-C(28)	121,8(3)
C(30)-C(29)-H(29)	119,1
C(28)-C(29)-H(29)	119,1
C(29)-C(30)-C(31)	121,7(3)
C(29)-C(30)-H(30)	119,2
C(31)-C(30)-H(30)	119,2
C(26)-C(31)-C(30)	115,1(2)
C(26)-C(31)-C(32)	121,5(2)
C(30)-C(31)-C(32)	123,4(2)
C(31)-C(32)-C(33)	113,3(2)
C(31)-C(32)-C(36)	111,48(19)
C(33)-C(32)-C(36)	108,02(19)
C(31)-C(32)-H(32)	107,9
C(33)-C(32)-H(32)	107,9
C(36)-C(32)-H(32)	107,9
C(34)-C(33)-C(32)	110,5(2)
C(34)-C(33)-H(33A)	109,6
C(32)-C(33)-H(33A)	109,6
C(34)-C(33)-H(33B)	109,6
C(32)-C(33)-H(33B)	109,6
H(33A)-C(33)-H(33B)	108,1
N(2)-C(34)-C(33)	110,6(2)
N(2)-C(34)-H(34A)	109,5
C(33)-C(34)-H(34A)	109,5
N(2)-C(34)-H(34B)	109,5
C(33)-C(34)-H(34B)	109,5
H(34A)-C(34)-H(34B)	108,1
N(2)-C(35)-C(36)	110,71(19)
N(2)-C(35)-H(35A)	109,5
C(36)-C(35)-H(35A)	109,5

N(2)-C(35)-H(35B)	109,5
C(36)-C(35)-H(35B)	109,5
H(35A)-C(35)-H(35B)	108,1
C(35)-C(36)-C(32)	111,9(2)
C(35)-C(36)-H(36A)	109,2
C(32)-C(36)-H(36A)	109,2
C(35)-C(36)-H(36B)	109,2
C(32)-C(36)-H(36B)	109,2
H(36A)-C(36)-H(36B)	107,9

Các biến đổi đối xứng được dùng để tạo các nguyên tử tương đương.

Bảng H. Thông số mức dịch chuyển không đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp chất **C49**. Số mũ của thừa số dịch chuyển không đẳng hướng có dạng: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	32(1)	32(1)	32(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
Cl(1)	107(1)	258(2)	90(1)	-63(1)	19(1)	19(1)
F(1)	111(2)	91(2)	98(2)	-30(2)	6(2)	-46(2)
C(1)	81(2)	71(2)	60(2)	-20(2)	-16(2)	-6(2)
C(2)	100(3)	92(3)	74(3)	-42(2)	-16(2)	7(2)
C(3)	70(2)	134(4)	53(2)	-27(2)	-7(2)	19(3)
C(4)	71(2)	116(3)	67(2)	0(2)	-1(2)	-16(2)
C(5)	75(2)	70(2)	59(2)	-11(2)	-7(2)	-10(2)
C(6)	65(2)	54(2)	42(1)	-8(1)	-18(1)	-1(1)
Cl(1')	107(1)	258(2)	90(1)	-63(1)	19(1)	19(1)
F(1')	111(2)	91(2)	98(2)	-30(2)	6(2)	-46(2)
C(1')	75(2)	70(2)	59(2)	-11(2)	-7(2)	-10(2)
C(2')	71(2)	116(3)	67(2)	0(2)	-1(2)	-16(2)

38000

C(3')	70(2)	134(4)	53(2)	-27(2)	-7(2)	19(3)
C(4')	100(3)	92(3)	74(3)	-42(2)	-16(2)	7(2)
C(5')	81(2)	71(2)	60(2)	-20(2)	-16(2)	-6(2)
C(6')	65(2)	54(2)	42(1)	-8(1)	-18(1)	-1(1)
Cl(2)	243(2)	110(1)	80(1)	12(1)	-39(1)	26(1)
F(2)	88(2)	106(2)	93(2)	-12(2)	-22(2)	-44(2)
C(19)	62(2)	77(2)	62(2)	-26(2)	-12(2)	-5(2)
C(20)	85(3)	98(3)	66(2)	-20(2)	-31(2)	10(2)
C(21)	117(3)	74(3)	51(2)	-11(2)	-10(2)	18(2)
C(22)	104(3)	70(2)	60(2)	-9(2)	8(2)	-8(2)
C(23)	58(2)	73(2)	60(2)	-13(2)	-3(1)	-6(2)
C(24)	50(2)	60(2)	47(2)	-23(1)	-4(1)	-2(1)
Cl(2')	243(2)	110(1)	80(1)	12(1)	-39(1)	26(1)
F(2')	88(2)	106(2)	93(2)	-12(2)	-22(2)	-44(2)
C(19')	58(2)	73(2)	60(2)	-13(2)	-3(1)	-6(2)
C(20')	104(3)	70(2)	60(2)	-9(2)	8(2)	-8(2)
C(21')	117(3)	74(3)	51(2)	-11(2)	-10(2)	18(2)
C(22')	85(3)	98(3)	66(2)	-20(2)	-31(2)	10(2)
C(23')	62(2)	77(2)	62(2)	-26(2)	-12(2)	-5(2)
C(24')	50(2)	60(2)	47(2)	-23(1)	-4(1)	-2(1)
N(1)	30(1)	59(1)	32(1)	-3(1)	-4(1)	-7(1)
N(2)	49(1)	38(1)	37(1)	-11(1)	-5(1)	0(1)
O(1)	58(1)	107(2)	55(1)	-23(1)	-26(1)	6(1)
O(2)	64(1)	66(1)	50(1)	-21(1)	-23(1)	12(1)
O(3)	66(1)	62(1)	52(1)	-27(1)	-19(1)	11(1)
O(4)	92(2)	64(1)	56(1)	-32(1)	-20(1)	10(1)
O(5)	62(1)	51(1)	34(1)	-5(1)	-2(1)	-9(1)
O(6)	76(1)	43(1)	70(1)	-4(1)	32(1)	-14(1)
O(7)	45(1)	68(1)	69(1)	-29(1)	-22(1)	13(1)
O(8)	45(1)	35(1)	53(1)	-9(1)	-4(1)	2(1)
O(1W)	56(1)	50(1)	51(1)	-3(1)	-12(1)	1(1)
C(7)	68(2)	73(2)	45(2)	-12(1)	-14(1)	-12(2)

C(8)	38(1)	51(1)	36(1)	-4(1)	-3(1)	0(1)
C(9)	42(1)	76(2)	39(1)	-1(1)	-9(1)	-4(1)
C(10)	38(1)	87(2)	48(2)	10(1)	-8(1)	6(1)
C(11)	45(1)	60(2)	55(2)	9(1)	2(1)	13(1)
C(12)	41(1)	46(1)	47(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(13)	34(1)	43(1)	34(1)	2(1)	-1(1)	-4(1)
C(14)	30(1)	44(1)	31(1)	-4(1)	-1(1)	0(1)
C(15)	41(1)	38(1)	45(1)	0(1)	-12(1)	-7(1)
C(16)	44(1)	43(1)	39(1)	-3(1)	-6(1)	4(1)
C(17)	39(1)	73(2)	42(1)	-1(1)	-3(1)	-23(1)
C(18)	41(1)	46(1)	39(1)	-4(1)	2(1)	-14(1)
C(25)	65(2)	62(2)	51(2)	-22(1)	-9(1)	-8(1)
C(26)	55(1)	37(1)	37(1)	-8(1)	1(1)	-2(1)
C(27)	72(2)	41(1)	39(1)	-9(1)	-2(1)	-6(1)
C(28)	79(2)	39(1)	43(1)	-10(1)	11(1)	1(1)
C(29)	62(2)	45(2)	48(2)	-2(1)	7(1)	8(1)
C(30)	58(2)	45(2)	42(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(31)	54(1)	34(1)	34(1)	-4(1)	2(1)	-4(1)
C(32)	50(1)	30(1)	33(1)	-4(1)	-6(1)	0(1)
C(33)	63(2)	45(1)	54(2)	-9(1)	17(1)	-28(1)
C(34)	59(2)	38(1)	58(2)	-9(1)	-1(1)	-22(1)
C(35)	46(1)	46(1)	56(2)	-17(1)	16(1)	-11(1)
C(36)	39(1)	36(1)	53(1)	-15(1)	12(1)	-13(1)

Bước 4. Tổng hợp methyl 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C50).

Dung dịch chứa **C48** (500 mg chất rắn màu trắng dạng bột từ bước trên, được hiệu chỉnh với axit *p*-toluensulfonic: 1,25 mmol) trong axetonitril (6 mL) được xử lý bằng *N,N*-diisopropyletylamin (0,68 mL, 3,9 mmol) và cho khuấy trong 5 phút ở 45 °C. Sau khi bổ sung **P15** (319 mg, 1,08 mmol), tiếp tục khuấy ở 45 °C trong 7,25 giờ, vào lúc đó

hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước (6 mL) và axetonitril (2 mL) ở 45 °C. Hỗn hợp không đồng nhất thu được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 72 giờ. Một lượng nước nữa (5 mL) được bổ sung, và sau khi khuấy 30 phút nữa, chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp gồm axetonitril và nước (15:85, 3 x 5 mL), để thu được **C50** dưới dạng chất rắn màu trắng với ánh hơi hồng. Hiệu suất: 605 mg, 1,02 mmol, 82%. LCMS m/z 592,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, *chloroform-d*) δ 8,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,76 – 6,71 (m, 2H), 5,26 – 5,18 (m, 1H), 4,73 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,3, 5,9$ Hz, 1H), 4,67 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,3, 3,5$ Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,38 (ddd, $J = 9,1, 6,0, 5,9$ Hz, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,03 – 2,89 (m, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 4H).

*Bước 5. Tổng hợp axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic (**5**, **axit tự do**).*

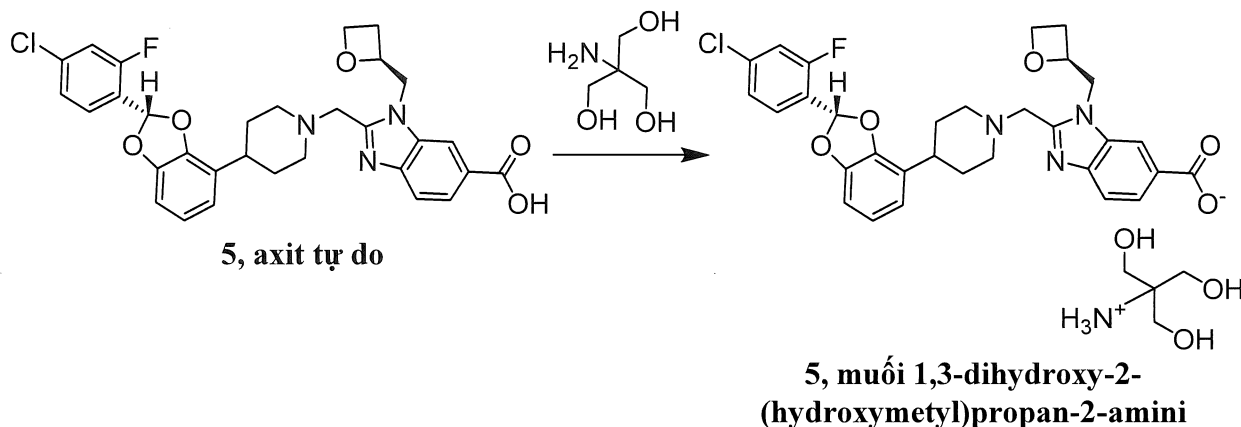
Huyền phù chứa **C50** (595 mg, 1,00 mmol) trong metanol (10 mL) được đun nóng đến 45 °C và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit (1 M; 2,01 mL, 2,01 mmol). Sau 21 giờ ở 45 °C, hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng; tiếp theo, nó được xử lý bằng dung dịch nước axit xitric (1 M, 1 mL), mà nó làm tăng độ pH đến 5 đến 6. Nước (10 mL) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, vào lúc đó chất rắn được gom bằng cách lọc. Nó được rửa bằng hỗn hợp gồm metanol và nước (1:10, 3 x 5 mL), để thu được chất rắn (433 mg). Một phần của chất này (300 mg) được khuấy với hỗn hợp gồm heptan và etyl axetat (1:3, 5 mL) ở 40 °C trong 1 giờ; sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng với tiếp tục khuấy, chất rắn được gom bằng cách lọc, và rửa bằng hỗn hợp gồm heptan và etyl axetat (3:1, 3 x 3 mL) để thu được **5**, **axit tự do**, dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 260 mg, 0,450 mmol, tương ứng với 65% của toàn bộ phản ứng. LCMS m/z 578,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 12,75 (v br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 3H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 4,76 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,3, 7,2$ Hz, 1H), 4,62 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,2, 2,8$ Hz, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,34 (ddd, $J = 9,0, 5,9, 5,8$ Hz, 1H), 3,84 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 13,5$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 67,7$ Hz, 2H), 3,00 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H),

2,84 br (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,28 – 2,08 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 4H).

Chất này được xác định là có cùng cấu hình tuyệt đối như **Ví dụ 5** trên đây bằng cách so sánh hoạt tính sinh học của nó với hoạt tính sinh học của cả hai **4** và **5**: trong Thử nghiệm 2, mẫu này của **5**, **axit tự do** có EC_{50} là 25 nM (giá trị trung bình nhân của 3 lần lặp lại). Hoạt tính trong Thử nghiệm 2 với muối amoni của **Ví dụ 4** và **Ví dụ 5** lần lượt là >20000 nM (2 lần lặp lại) và 20 nM (giá trị trung bình nhân của 3 lần lặp lại).

Tổng hợp Ví dụ 5, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini

1,3-Dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (5, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini).

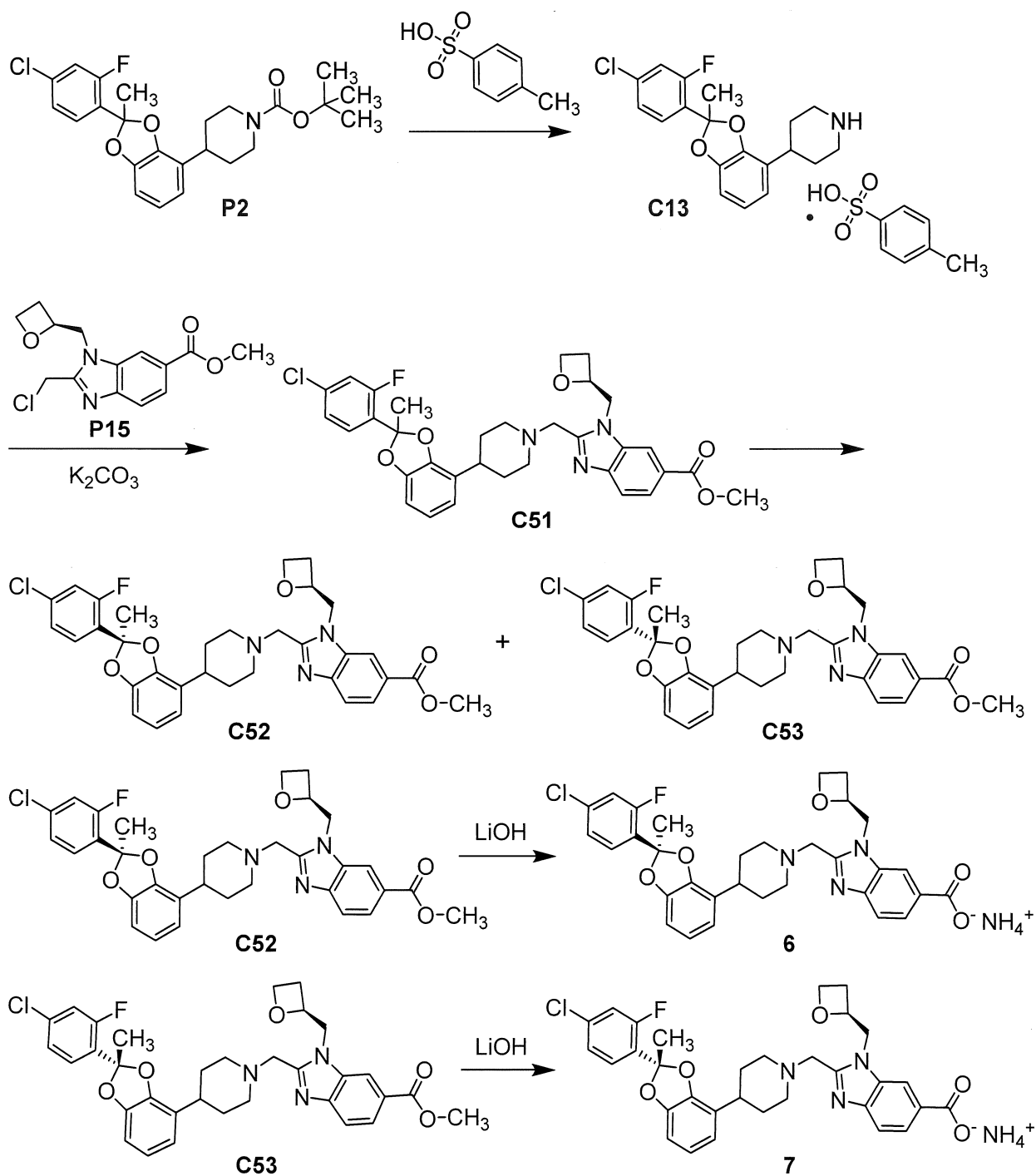


Hỗn hợp gồm **5, axit tự do** (0,50 g, 0,86 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) được xử lý bằng dung dịch nước chứa 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (Tris, 1,0 M; 0,5 mL, 1,0 mmol). Sau 20 giờ, hỗn hợp được cô trong chân không với ethanol (2 x 6 mL). Hỗn hợp này được xử lý bằng ethanol (4 mL). Sau khi khuấy trong 48 giờ, chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng ethanol (2 x 10 mL) và sấy khô trong chân không để thu được **5, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini**, dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 410 mg, 0,586 mmol, 68%. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6), đỉnh đặc trưng: δ 8,19 (s, 1H), 7,78 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 5,11 – 5,05 (m, 1H), 4,73 (dd, $J = 15,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 15,3, 2,9$ Hz, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,34 (ddd, $J = 9,0, 6,0, 5,8$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,99 (br d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,85 (br d, $J = 11,3$ Hz,

¹H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 4H). mp = 168 °C đến 178 °C.

Ví dụ 6 và 7

Amoni 2-($\{4-[(2R)-2-(4\text{-clo-2-flophenyl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**6**) và *Amoni* 2-($\{4-[(2S)-2-(4\text{-clo-2-flophenyl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**7**)



Bước 1. Tổng hợp muối 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin, p-toluensulfonat (C13).

Dung dịch chứa **P2** (150 mg, 0,335 mmol) và axit *p*-toluensulfonic monohydrat (159 mg, 0,836 mmol) trong etyl axetat (2,0 mL) được khuấy ở 60 °C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được **C13** dưới dạng dầu màu nâu, mà được sử dụng trực tiếp trong bước sau. LCMS m/z 348,1♦ [M+H]⁺.

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C51).

Bổ sung **P15** (99,1 mg, 0,336 mmol) vào huyền phù chứa **C13** (từ bước trên đây; ≤0,335 mmol) và kali cacbonat (232 mg, 1,68 mmol) trong axetonitril (5,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60 °C trong 10 giờ, vào lúc đó nó được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không. Sau khi cạn (390 mg) đã được gom với chất từ phản ứng tương tự được tiến hành bằng cách sử dụng **C13** (≤0,11 mmol), nó được pha loãng với nước (20 mL) và chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 3 x 30 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và cho qua sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: 1:1 diclometan / metanol), tạo ra **C51**, hỗn hợp gồm chất đồng phân không đối quang, dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất kết hợp: 80,6 mg, 0,133 mmol, 30% qua 2 bước. LCMS m/z 606,2♦ [M+H]⁺.

Bước 3. Tách metyl 2-({4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C52) và metyl 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C53).

Thực hiện tách hợp chất **C51** (180 mg, 0,297 mmol) thành các chất đồng phân không đối quang thành phần của nó bằng SFC lặp lại [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được chỉ định là **C52**. Hiệu suất: 61,2 mg, 0,101 mmol, 34%. LCMS m/z 627,9♦ [M+Na⁺]. Thời gian giữ: 5,03 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 mm, 3 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha

động B: etanol chứa 0,05% diethylamin; Gradient: 5% đến 40% B trong 5,5 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 3,0 phút; Lưu lượng: 2,5 mL/phút).

Chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai được chỉ định là **C53**. Vào lúc phân tích, chất này chứng tỏ bị nhiễm etyl este tương ứng; nó được mang sang bước thủy phân (để tạo ra **7**) dưới dạng hỗn hợp này. Hiệu suất: 40,0 mg, 66,0 μmol , 22%. LCMS m/z 606,0♦ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Thời gian giữ: 5,19 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C52**).

Hóa lập thể tuyệt đối được thể hiện ở dioxolan được chỉ định bằng sự tương quan tiềm tàng của **7** với mẫu của **7**, **axit tự do** tổng hợp từ hợp chất trung gian **P3** (xem dưới đây, *Alternate Synthesis Ví dụ 7, axit tự do*); hóa lập thể tuyệt đối của **P3** được thiết lập bằng cách xác định cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể của **C8** (xem trên đây).

*Bước 4. Tổng hợp amoni 2-({4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**6**).*

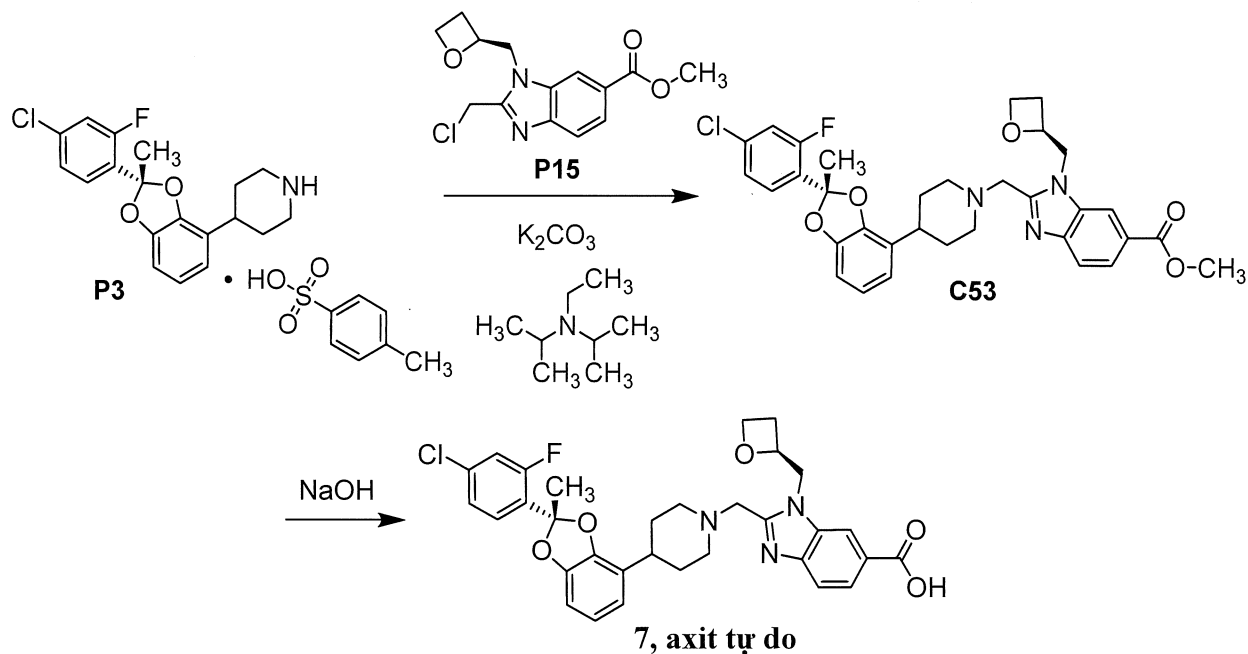
Dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,990 mL, 1,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C52** (60 mg, 99 μmol) trong hỗn hợp gồm metanol (1,0 mL) và tetrahydrofuran (1,0 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20 °C trong 16 giờ. Axit trifloaxetic được bổ sung cho đến khi độ pH của hỗn hợp phản ứng đạt 7, vào lúc đó nó được cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μm ; Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 29% đến 49% B), tạo ra **6** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 14,4 mg. 23,6 μmol , 24%. LCMS m/z 592,0♦ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), đỉnh đặc trưng: δ 8,35 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (br dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,74 – 6,68 (m, 2H), 5,33 – 5,25 (m, 1H), 4,72 (dd, $J = 15,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 9,1, 6,0$ Hz, 1H), 4,03 (AB vạch bốn, $J_{\text{AB}} = 13,9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 47,8$ Hz, 2H), 3,14 (br d, $J = 11$ Hz, 1H), 3,02 (br d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (br m, 2H).

*Bước 5. Tổng hợp amoni 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**7**).*

Dung dịch nước lithi hydroxit (2 M; 0,642 mL, 1,28 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C53** (38,9 mg, 64,2 μ mol) trong hỗn hợp gồm metanol (1,0 mL) và tetrahydrofuran (1,0 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở 20 °C trong 16 giờ, nó được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit trifloaxetic, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 0% đến 80% B), tạo ra **7** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 25,1 mg, 41,2 μ mol, 64%. LCMS m/z 591,9 $\blacklozenge$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), đỉnh đặc trưng: δ 8,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (br dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,74 – 6,67 (m, 2H), 5,33 – 5,23 (m, 1H), 4,73 (dd, $J = 15,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,48 (dt, $J = 9,1, 5,9$ Hz, 1H), 4,05 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 44,1$ Hz, 2H), 3,15 (br d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,03 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 2H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 2H), 2,03 (br s, 3H), 2,01 – 1,77 (m, 4H).

Quy trình khác để tổng hợp Ví dụ 7, axit tự do

Axit 2-($\{4-[(2S)-2-(4\text{-clo-2-flophenyl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic (**7**, axit tự do)



Bước 1. Tổng hợp methyl 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C53).

N,N-Diisopropyletylamin (15,1 mL, 86,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm **P3** (8,22 g, 15,8 mmol) trong axetonitril (185 mL); sau khi khuấy trong 5 phút, **P15** (4,57 g, 15,5 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 45 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không đến một nửa thể tích ban đầu của nó, và hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (100 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước (50 mL), sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký silica gel (Gradien: 50% đến 100% etyl axetat trong heptan) thu được **C53** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 8,4 g, 13,9 mmol, 88%. LCMS m/z 606,1♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,82 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,80 – 6,76 (m, 2H), 6,76 – 6,72 (m, 1H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,37 (ddd, J = 8,9, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,02 (br d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (br d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 2H).

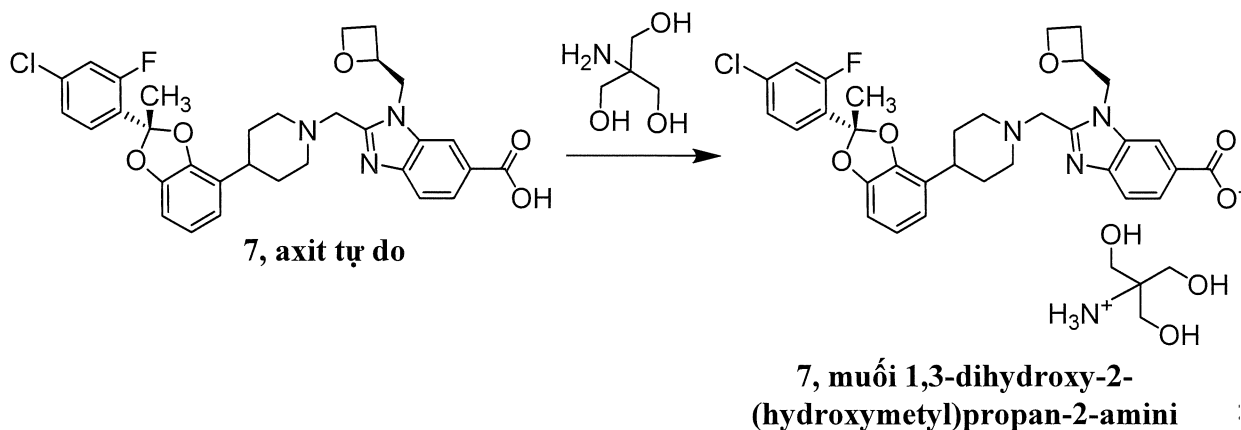
Bước 2. Tổng hợp axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic (7, axit tự do).

Hỗn hợp gồm **C53** (8,40 g, 14,0 mmol) trong metanol (135 mL) được đun nóng đến 45 °C, và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit (1 M; 27,7 mL, 27,7 mmol). Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không đến một nửa thể tích ban đầu của nó. Hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (100 mL), và dung dịch nước axit xitric (1 M, 15 mL) được sử dụng để điều chỉnh độ pH đến 5-6. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước (2 x 15 mL), và chuyển vào phễu tách dưới dạng dung dịch trong etyl axetat (50 mL); nước dư được loại bỏ theo cách này. Lớp hữu cơ được sấy khô trên magie sulfat, lọc, được gom với bốn mẻ được điều chế trên đây từ quy trình tương tự (lượng **C53** được sử dụng trong các phản ứng này là 987 mg, 1,63 mmol; 1,15 g, 1,90 mmol;

8,57 g, 14,1 mmol; và 12,6 g, 20,8 mmol) và cô trong chân không. Chất rắn dạng dính thu được được xử lý bằng 10% etyl axetat trong heptan (500 mL). Sau 4 giờ, chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng 10% etyl axetat trong heptan (2 x 25 mL) để thu được **7, axit tự do**, dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất 29,4 g, 0,527 mmol, 74% đối với phản ứng kết hợp. LCMS 592,2♦ [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,74 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,81 – 6,76 (m, 2H), 6,76 – 6,72 (m, 1H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,38 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,96 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,78 (br d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,02 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,64 (m, 2H). Chất này được xác định là có cùng cấu hình tuyệt đối như **Ví dụ 7** trên đây bằng cách so sánh hoạt tính sinh học của nó với hoạt tính sinh học của cả hai **6** và **7**: trong Thử nghiệm 2, mẫu này của **7, axit tự do** có EC₅₀ là 4,3 nM (giá trị trung bình nhân của 3 lần lặp lại). Hoạt tính trong Thử nghiệm 2 với muối amoni của **Ví dụ 6** và **Ví dụ 7** lần lượt là 2400 nM (giá trị trung bình nhân của 5 lần lặp lại) và 2,9 nM (giá trị trung bình nhân của 8 lần lặp lại).

Tổng hợp chất 7S-1. Tổng hợp Ví dụ 7, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini

1,3-Dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-florophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**7, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini**).



Hỗn hợp gồm **7, axit tự do** (2,00 g, 3,38 mmol) trong tetrahydrofuran (16 mL) được xử lý bằng dung dịch nước chứa 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol

(Tris, 1,0 M; 3,55 mL, 3,55 mmol). Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và xử lý bằng etanol (30 mL). Sau khi hỗn hợp này đã được khuấy trong 23 giờ, chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat (2 x 10 mL) để thu được **7, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,41 g, 1,98 mmol, 59%. LCMS m/z 592,3♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6), đỉnh đặc trưng: δ 8,20 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 3H), 7,33 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 3H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 4,76 (dd, $J = 15,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,63 (br d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,37 (ddd, $J = 8,9, 5,9, 5,9$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,86 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 2H), 2,5 – 2,41 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 – 1,64 (m, 4H). mp = 175 °C đến 180 °C.

Tổng hợp chất 7S-2. Quy trình khác để tổng hợp Ví dụ 7, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini

Dung dịch 3,3 M chứa 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (1,0 đương lượng, 1,93 L) trong nước được bổ sung vào dung dịch chứa **7, axit tự do** (3,74 kg) trong isopropanol (20 L) ở 65°C. Một lượng isopropanol bổ sung (19 L) được bổ sung vào, tiếp theo là metanol (19 L) trong khi duy trì nhiệt độ ở 65°C. Hỗn hợp này được từ từ làm mát xuống 45°C trong 2 giờ tiếp theo, giữ ở 45°C trong ít nhất 12 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm mát xuống 5°C trong 3 giờ tiếp theo, giữ ở 5°C trong ít nhất 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được lọc và chất rắn được gom rửa bằng etyl axetat (2 x 10 mL) để thu được **7, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini** dưới dạng chất rắn màu trắng (Hiệu suất: 3,64 kg, 80,9%). Dữ liệu LCMS và 1H NMR thu được, mà hầu như giống với dữ liệu trong Quy trình tổng hợp **7S-1** như được thể hiện trên đây.

Thu nhận dữ liệu phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (PXRD) với Dạng I của Ví dụ 7, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini

Chất rắn màu trắng của muối tris của Ví dụ 7 (từ cả hai **Quy trình tổng hợp 7S-1** và **Quy trình tổng hợp 7S-2**) được cho vào phân tích PXRD và thấy rằng chúng là tinh thể (mà được chỉ định là Dạng I của *dạng tinh thể khan* này). Phân tích nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được tiến hành bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Bruker AXS D8 Endeavor được lắp nguồn bức xạ Cu. Khe phân kỳ được đặt ở sự rọi sáng liên tục 15 mm. Bức xạ bị nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện PSD-Lynx Eye, với khe hở bộ phát hiện

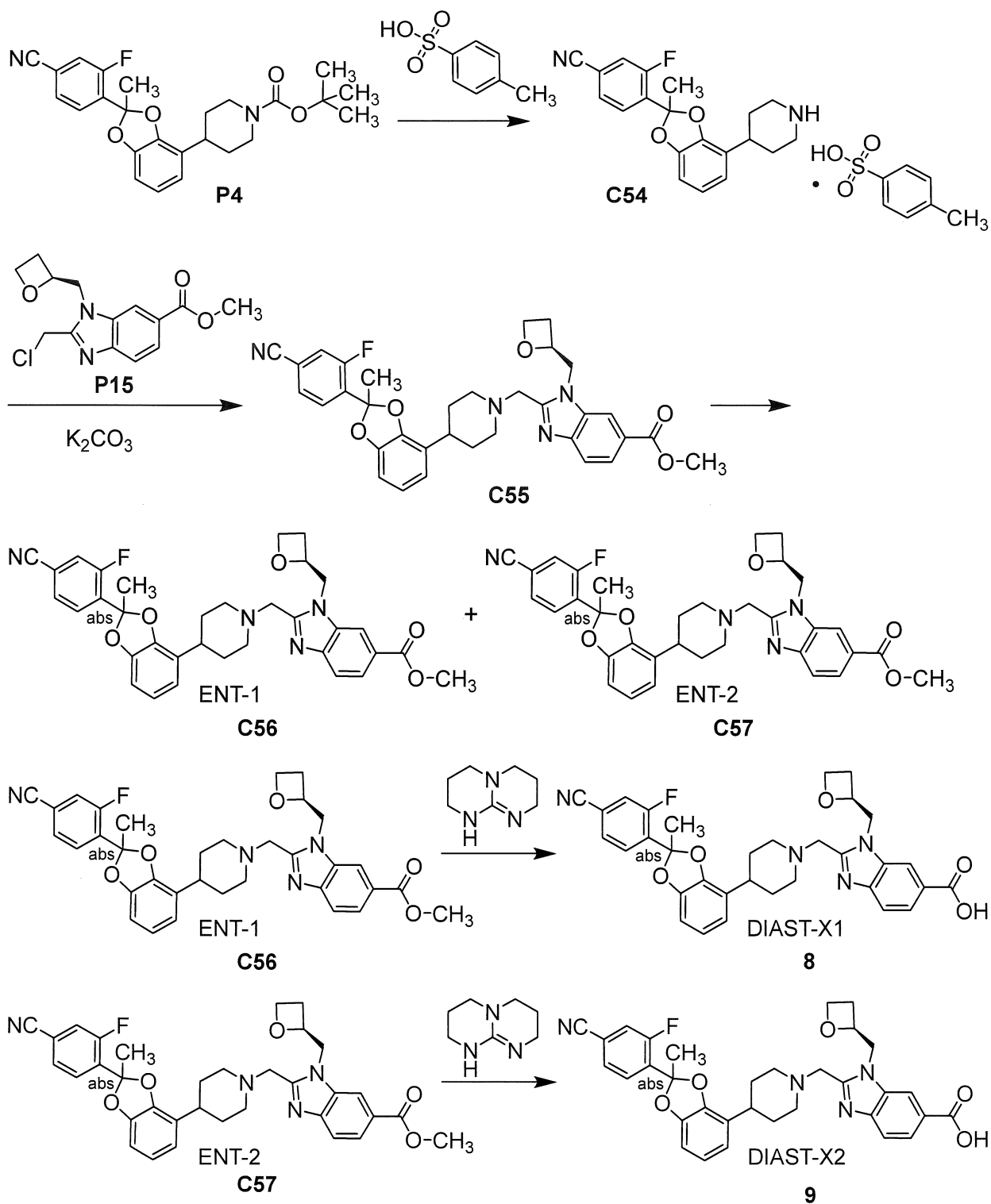
PSD được đặt ở 2,99 độ. Điện thế và cường độ dòng điện của ống tia X lần lượt được đặt là 40 kV và 40 mA. Dữ liệu được gom ở bước sóng Cu ($\text{CuK}\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$) trong máy đo góc Theta-Theta từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta bằng cách sử dụng cỡ bước 0,01 độ và thời gian bước 1,0 giây. Màn chống tán xạ được đặt ở khoảng cách cố định là 1,5 mm. Các mẫu được quay trong quá trình thu gom dữ liệu. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt chúng trong dụng cụ đỡ nền thấp silic và quay trong quá trình thu dữ liệu. Dữ liệu thu được bằng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và tiến hành phân tích bằng phần mềm EVA diffract plus. Tập dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Bằng cách sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trên phần mềm EVA, các đỉnh được chọn với trị số ngưỡng là 1 được sử dụng để chỉ định đỉnh sơ bộ. Để đảm bảo tính hợp lệ, việc điều chỉnh được thực hiện bằng tay; kết quả của các chỉ định tự động được kiểm tra bằng mắt thường, và vị trí đỉnh được điều chỉnh đến đỉnh cực đại. Các đỉnh có cường độ tương đối $\geq 3\%$ thường được chọn. Thông thường, các đỉnh không được phân giải hoặc phù hợp với đoạn nhiễu đều không được chọn. Sai số thông thường đi kèm với vị trí đỉnh từ PXRD được nêu trong USP lên đến $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta (USP-941). Một kiểu nhiễu xạ được quan sát ổn định và được thể hiện trên Fig. 1. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2 θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối $\geq 3,0\%$ của PXRD từ mẫu thu được bằng Synthesis 7S-2 được cung cấp trên đây trong Bảng X1.

Bảng X1

Góc (2theta)	Cường độ tương đối (%)
3,7	74,3
7,3	83,3
8,1	12,5
8,5	6,5
10,1	6,6
13,6	3,5
14,7	49,8
15,2	7,9
15,5	28,7
15,9	18,3
16,9	60,8
17,4	26,3
17,7	11,4
17,9	13,5
18,9	75,4
19,7	18,7
20,2	100,0
20,9	24,8
21,5	14,8
22,2	31,7
22,9	10,1
23,5	34,6
23,7	8,2
24,4	6,5
24,9	8,7
25,2	6,4
25,9	14,7
26,4	48,6
26,7	12,5
27,5	15,8
27,9	6,1
28,3	10,5
29,5	15,5
29,8	12,6
30,2	12,1
30,9	3,4
31,7	16,4
33,3	17,2
34,0	14,9
35,8	4,8
37,5	3,2
38,6	5,3

Ví dụ 8 và 9

Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, *DIAST-X1* (**8**) [từ **C56**]; và *axit* 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, *DIAST-X2* (**9**) [từ **C57**]



Bước 1. Tổng hợp 3-flo-4-[2-metyl-4-(piperidin-4-yl)-1,3-benzodioxol-2-yl]benzonitril, muối p-toluensulfonat (C54).

Bổ sung axit *p*-toluensulfonic (158 mg, 0,919 mmol) vào dung dịch chứa **P4** (161 mg, 0,367 mmol) trong etyl axetat (8 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 65 °C trong 16 giờ. Việc loại bỏ dung môi trong chân không tạo ra **C54** dưới dạng gồm màu vàng sẫm; chất này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C55).

Bổ sung kali cacbonat (219 mg, 1,58 mmol), tiếp theo là **P15** (115 mg, 0,390 mmol) vào dung dịch chứa **C54** (từ bước trên đây; ≤0,367 mmol) trong axetonitril (3,7 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50 °C trong 20 giờ, vào lúc đó nó được pha loãng với etyl axetat (10 mL) và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (3 x 10 mL), và gom dịch lọc, cô trong chân không. Sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 100% etyl axetat trong xăng) thu được **C55** dưới dạng dầu màu vàng sẫm. Hiệu suất: 191,0 mg, 0,320 mmol, 87% qua 2 bước. LCMS *m/z* 619,1 [M+Na⁺].

Bước 3. Tách metyl 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-1 (C56) và metyl 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-2 (C57).

Thực hiện tách hợp chất **C55** (191 mg, 0,320 mmol) thành các chất đồng phân lập thể ở dioxolan thành phần của nó bằng SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 μm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / 2-propanol]. Chất đồng phân rửa giải thứ nhất, thu được dưới dạng gồm màu trắng, được chỉ định là ENT-1 (**C56**). Hiệu suất: 114 mg; chất này chứa etanol dư. LCMS *m/z* 597,1 [M+H]⁺. Thời gian lưu 4,40 phút (Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4,6 x 100 mm, 3 μm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol chứa 0,05% dietylamin; Gradient: 5% đến 40% B trong 4,5 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 2,5 phút; Lưu lượng: 2,8 mL/phút).

Chất đồng phân rửa giải thứ hai được tái tinh chế bằng cách sử dụng SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 μ m; Pha động: 55:45 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,1% amoni hydroxit)], để thu được gồm không màu mà được chỉ định là ENT-2 (**C57**). Hiệu suất: 50 mg, 83,8 μ mol, 26%. LCMS m/z 597,1 $[M+H]^+$. Thời gian giữ 4,74 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C56**).

Bước 4. Tổng hợp axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X1 (8) [từ C56].

Dung dịch chứa **C56** (114 mg, 0,191 mmol) trong axetonitril (10 mL) được xử lý bằng dung dịch nước chứa 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin (0,97 M, 394 μ L, 0,382 mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Một lượng dung dịch nước chứa 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin nữa (0,97 M, 394 μ L, 0,382 mmol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy trong 6 giờ, vào lúc đó độ pH được điều chỉnh cẩn thận đến 7 đến 8 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không*, việc tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 30% đến 50% B) để tạo ra **8** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 22,2 mg, 38,1 μ mol, 20%. LCMS m/z 583,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 2H), 5,34 – 5,25 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 15,3, 3,0 Hz, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,49 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (AB vạch bốn, J_{AB} = 13,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 41,2 Hz, 2H), 3,06 (br d, J = 11 Hz, 1H), 2,95 (br d, J = 11 Hz, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,71 (tt, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95 – 1,72 (m, 4H).

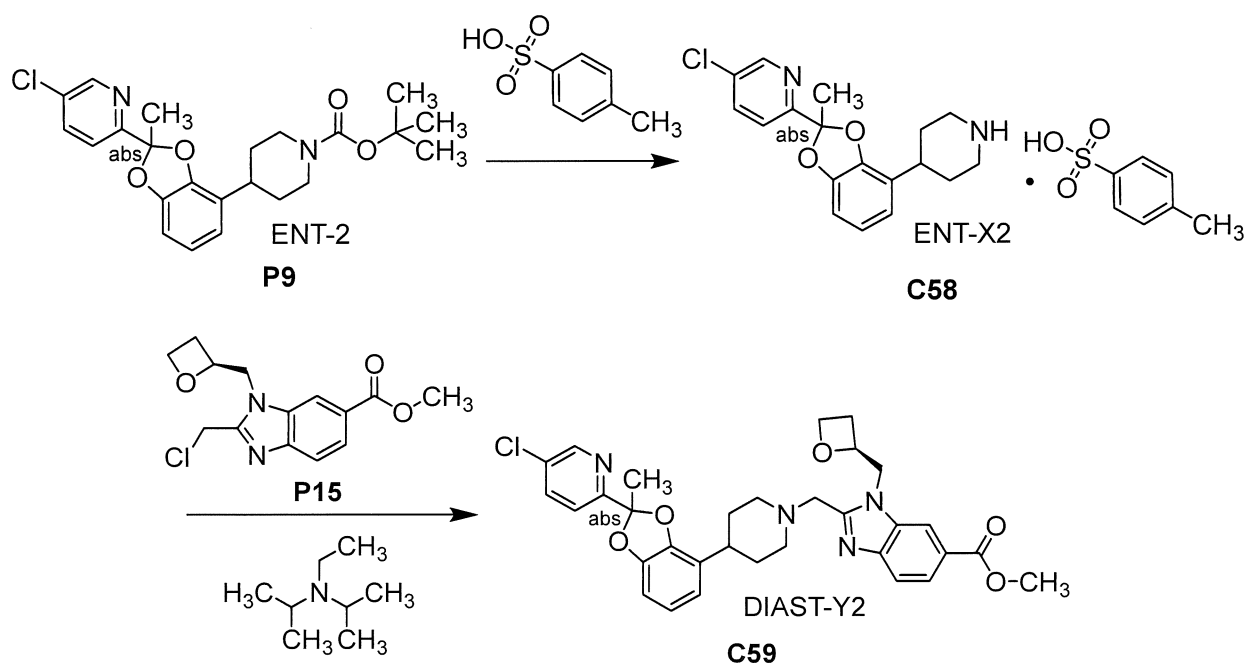
Bước 5. Tổng hợp axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2 (9) [từ C57].

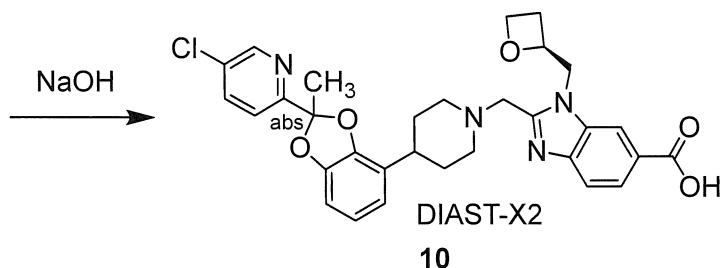
Dung dịch chứa **C57** (50 mg, 84 μ mol) trong axetonitril (10 mL) được xử lý bằng dung dịch nước chứa 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin (0,97 M; 173

μL , 0,168 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 25 °C) trong 16 giờ, vào lúc đó một lượng dung dịch nước chứa 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin nữa (0,97 M; 173 μL , 0,168 mmol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy ở 25 °C trong 29 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến pH 7-8 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và hỗn hợp thu được được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Xtimate™ C18, 5 μm ; Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 27% đến 67% B), tạo ra **9** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 18,0 mg, 30,9 μmol , 37%. LCMS m/z 583,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,36 – 8,33 (m, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,7$, 7,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 8,0$, 1,5 Hz, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 6,76 – 6,71 (m, 2H), 5,34 – 5,25 (m, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 4,73 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,3$, 2,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,50 (dt, $J = 9,2$, 6,0 Hz, 1H), 4,02 (AB vạch bốn, $J_{\text{AB}} = 13,8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 48,2$ Hz, 2H), 3,13 (br d, $J = 11$ Hz, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,07 (br s, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

Ví dụ 10

Axit 2-($\{4-[2-(5\text{-clopyridin-2-yl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, *DIAST-X2 (10)* [từ **P9**]





Bước 1. Tổng hợp 5-clo-2-[2-metyl-4-(piperidin-4-yl)-1,3-benzodioxol-2-yl]pyridin, ENT-X2, muối p-toluensulfonat (C58) [từ P9].

Dung dịch chứa **P9** (228 mg, 0,529 mmol) trong ethyl axetat (2,7 mL) được xử lý bằng axit *p*-toluensulfonic monohydrat (116 mg, 0,610 mmol), và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 50 °C trong 16 giờ. Tiếp theo, nó được để cho khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, vào lúc đó chất kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa với hỗn hợp gồm ethyl axetat và heptan (1:1, 2 x 20 mL) để tạo ra **C58** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 227 mg, 0,451 mmol, 85%. LCMS m/z 331,0♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,61 – 8,46 (br m, 1H), 8,35 – 8,18 (br m, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,72 (pentet, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,45 – 3,27 (m, 2H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 3,10 – 2,91 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,97 – 1,80 (m, 4H).

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, DIAST-Y2 (C59) [từ P9].

N,N-Diisopropyletylamin (0,234 mL, 1,34 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C58** (225 mg, 0,447 mmol) trong axetonitril (2,2 mL). Sau khi hỗn hợp này đã được khuấy trong 5 phút ở 45 °C, **P15** (120 mg, 0,407 mmol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy ở 45 °C trong 16 giờ, vào lúc đó **P15** (11 mg, 37 μ mol) lại được bổ sung. Sau khi khuấy trong 3 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng nước (2,5 mL) và để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Một lượng nước nữa (5 mL) được bổ sung, và vữa thu được được khuấy trong 2 giờ, vào lúc đó chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp gồm axetonitril và nước (15:85, 3 x 5 mL) để thu được **C59** dưới dạng chất rắn màu trắng đục (252 mg). Chất này chứa một số *N,N*-diisopropyletylamin bằng phân tích 1H NMR, và được dùng trực tiếp ở bước sau. LCMS m/z 589,1♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400

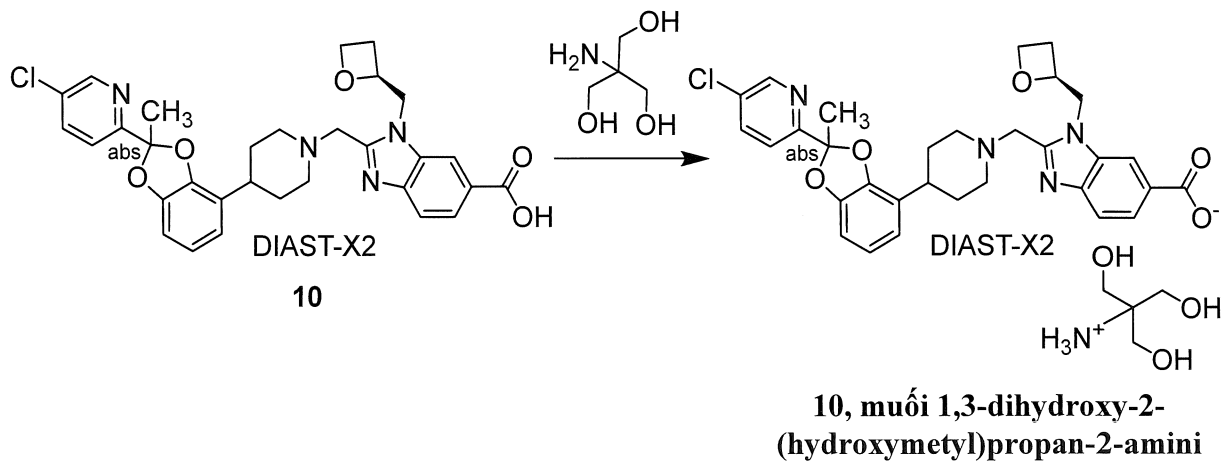
MHz, cloroform-*d*) 8,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 2H), 5,28 – 5,19 (m, 1H), 4,75 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,3$, 6,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,3$, 3,4 Hz, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,41 (ddd, $J = 9,1$, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,07 – 2,89 (m, 2H), 2,81 – 2,69 (m, 2H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93 – 1,74 (m, 4H).

Bước 3. Tổng hợp axit 2-(4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2 (10) [từ P9].

Huyền phù chứa **C59** (từ bước trên đây; 250 mg, $\leq 0,407$ mmol) trong metanol (2 mL) được đun nóng đến 40 °C, vào lúc đó dung dịch nước natri hydroxit (1 M; 0,81 mL, 0,81 mmol) được bổ sung. Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và độ pH được điều chỉnh đến 5 đến 6 với dung dịch nước axit xitric 1 M. Hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (2 mL), khuấy trong 2 giờ, và chiết bằng etyl axetat (3 x 5 mL); gom lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (5 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra chất rắn dạng bột. Chất này được hấp thụ trong hỗn hợp gồm etyl axetat và heptan (1:1, 4 mL), được đun nóng đến 50 °C, và tiếp theo, để cho nguội và khuấy qua đêm. Lọc thu được **10** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 179 mg, 0,311 mmol, 76% qua 2 bước. LCMS m/z 575,1♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,73 (br s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5$, 2,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,83 – 6,72 (m, 3H), 5,14 – 5,06 (m, 1H), 4,77 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,2$, 7,2 Hz, 1H), 4,63 (dd, hợp phần của kiểu ABX, $J = 15,2$, 2,8 Hz, 1H), 4,50 – 4,42 (m, 1H), 4,37 (ddd, $J = 9,0$, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,85 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 13,6$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 71,5$ Hz, 2H), 3,01 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,85 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 4H).

Tổng hợp chất 10S-1. Tổng hợp Ví dụ 10, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)-propan-2-amini

Tổng hợp 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, *DIAST-X2* (**10**, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini) [từ **P9**].



Hỗn hợp gồm **10** (1,54 g, 2,68 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được xử lý bằng dung dịch nước chứa 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (Tris, 1,0 M; 2,81 mL, 2,81 mmol). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không với etanol (2 x 50 mL). Cặn được xử lý bằng etanol (15 mL). Sau khi khuấy trong 20 giờ, chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng etanol lạnh (5 mL) để thu được **10, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,41 g, 2,03 mmol, 76%. LCMS m/z 575,3♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,79 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 – 6,73 (m, 3H), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 4,74 (dd, $J = 15,3, 7,2$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 15,3, 2,9$ Hz, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,37 (ddd, $J = 9,0, 5,9, 5,9$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,86 (br d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,82 – 1,66 (m, 4H). mp = 184 °C đến 190 °C.

Tổng hợp chất 10S-2. Quy trình khác để tổng hợp Ví dụ 10, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini

Hỗn hợp gồm **10** (8,80 gm, 15,3 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (90 ml) được cô trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, trong bể nước 37°C, để giảm tổng thể tích đến ~54 ml. Isopropanol (90ml) được bổ sung vào hỗn hợp và tiếp theo, cô

lại hỗn hợp thu được đến thể tích là ~54 ml. Isopropanol (135 ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, tiếp theo là bổ sung dung dịch nước tris amin (3M; 5,0ml, 0,98 đương lượng). Hỗn hợp/dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng; và chất kết tủa rắn bắt đầu tạo thành trong ~15min. Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp/vữa thu được được làm mát xuống 0°C và vừa đã làm mát được khuấy trong khoảng 2 giờ nữa. Vữa này được lọc và rửa bằng isopropanol lạnh (3 x 15 ml). Chất rắn được gom được để cho khô trong không khí trên phễu gom trong khoảng 90min và tiếp theo, chuyển vào lò chân không để làm khô qua đêm. Sau ~16 giờ ở 50°C/23 mHg chân không (với một chút nitơ rỉ ra) thu được 8,66 gm **10**, **muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini** dưới dạng chất rắn màu trắng; 99,8 % diện tích theo UPLC (Hiệu suất: 12,5 mmol, 81%). Dữ liệu LCMS và ¹H NMR thu được, mà hầu như giống với dữ liệu trong Quy trình tổng **10S-1** như được thể hiện trên đây.

Thu nhận dữ liệu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (PXRD) với Dạng A của Ví dụ 10, muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini (còn được gọi là Dạng A của muối tris khan của hợp chất Ví dụ 10)

Chất rắn màu trắng của muối tris của Ví dụ 10 (từ cả hai **Quy trình tổng hợp 10S-1** và **Quy trình tổng hợp 10S-2**) được cho vào phân tích PXRD và thấy rằng chúng là tinh thể (mà được chỉ định là Dạng A). Phân tích nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được tiến hành bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Bruker AXS D8 Endeavor được lắp nguồn bức xạ Cu. Khe phân kỳ được đặt ở sự rọi sáng liên tục 15 mm. Bức xạ bị nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện PSD-Lynx Eye, với khe hở bộ phát hiện PSD được đặt ở 2,99 độ. Điện thế và cường độ dòng điện của ống tia X lần lượt được đặt là 40 kV và 40 mA. Dữ liệu được gom ở bước sóng Cu ($\text{CuK}\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$) trong máy đo góc Theta-Theta từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta bằng cách sử dụng cỡ bước 0,01 độ và thời gian bước 1,0 giây. Màn chống tán xạ được đặt ở khoảng cách cố định là 1,5 mm. Các mẫu được quay trong quá trình thu gom dữ liệu. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt chúng trong dụng cụ đỡ nền thấp silic và quay trong quá trình thu dữ liệu. Dữ liệu thu được bằng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và tiến hành phân tích bằng phần mềm EVA diffract plus. Tập dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Bằng cách sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trên phần mềm EVA, các đỉnh được chọn với trị số ngưỡng là 1 được sử dụng để chỉ định đỉnh sơ bộ. Để đảm bảo tính hợp lệ, việc điều chỉnh được thực hiện bằng tay;

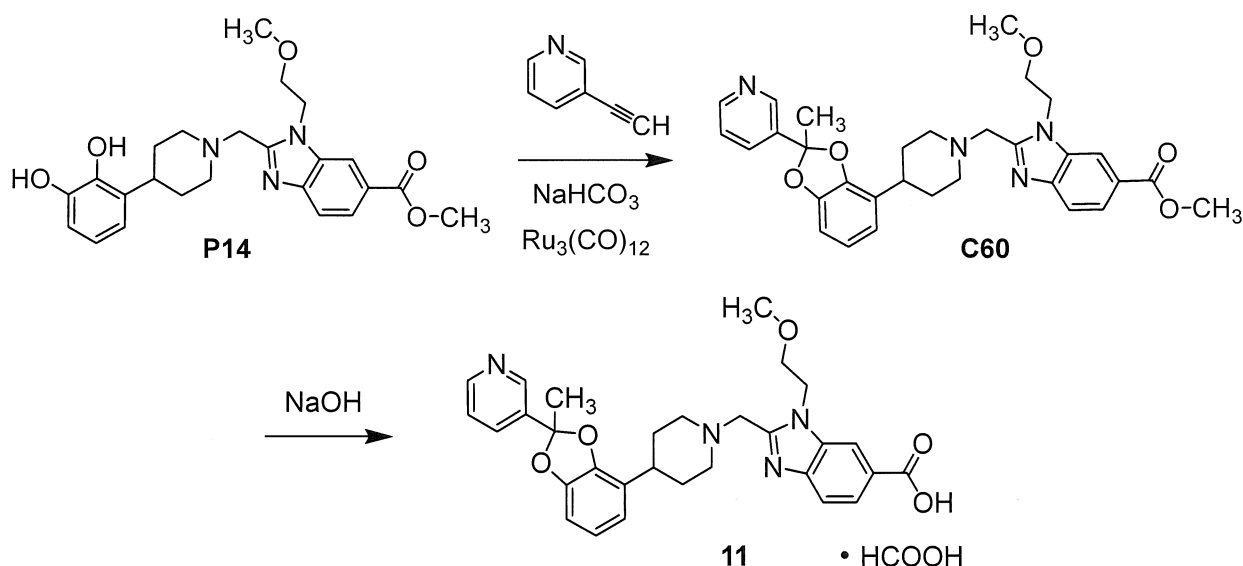
kết quả của các chỉ định tự động được kiểm tra bằng mắt thường, và vị trí đỉnh được điều chỉnh đến đỉnh cực đại. Các đỉnh có cường độ tương đối $\geq 3\%$ thường được chọn. Thông thường, các đỉnh không được phân giải hoặc phù hợp với đoạn nhiễu đều không được chọn. Sai số thông thường đi kèm với vị trí đỉnh từ PXRD được nêu trong USP lên đến $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta (USP-941). Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối $\geq 3,0\%$ của PXRD từ mẫu thu được bằng Synthesis 10S-2 được cung cấp trên đây trong Bảng X2.

Bảng X2

Góc (2 theta)	Cường độ tương đối (%)
3,9	18,4
7,7	36,3
8,1	10,4
8,7	3,4
10,2	4,1
14,6	5,8
15,2	30,1
15,7	45,5
16,0	31,3
16,8	8,7
17,6	86,0
19,2	46,6
19,5	25,4
19,8	31,4
20,2	25,0
21,1	100,0
21,4	40,2
22,2	37,0
23,0	19,8
24,3	43,0
25,0	9,9
26,0	15,8
27,3	35,3
28,2	14,1
29,3	19,7
29,8	11,7
31,6	9,3
32,8	6,0
34,0	14,4
34,5	12,1
35,4	3,0
36,5	4,1

Ví dụ 11

Axit 1-(2-Metoxyletyl)-2-({4-[2-metyl-2-(pyridin-3-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format (**11**)



Toàn bộ trình tự tổng hợp này được tiến hành trong định dạng thư viện.

Bước 1. Tổng hợp methyl 1-(2-methoxyethyl)-2-((4-[2-methyl-2-(pyridin-3-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C60).

Hỗn hợp gồm **P14** (44 mg, 100 μ mol) và 3-ethynylpyridin (21 mg, 200 μ mol) trong toluen (800 μ L) được xử lý bằng natri bicacbonat (100 μ mol), tiếp theo là triruteni dodecacacbonyl (6 mg, 9 μ mol). Tiếp theo, lọ phản ứng được đậy nắp và lắc ở 120 °C trong 16 giờ. Việc loại bỏ dung môi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac® tạo ra **C60**, mà được dùng trực tiếp ở bước sau.

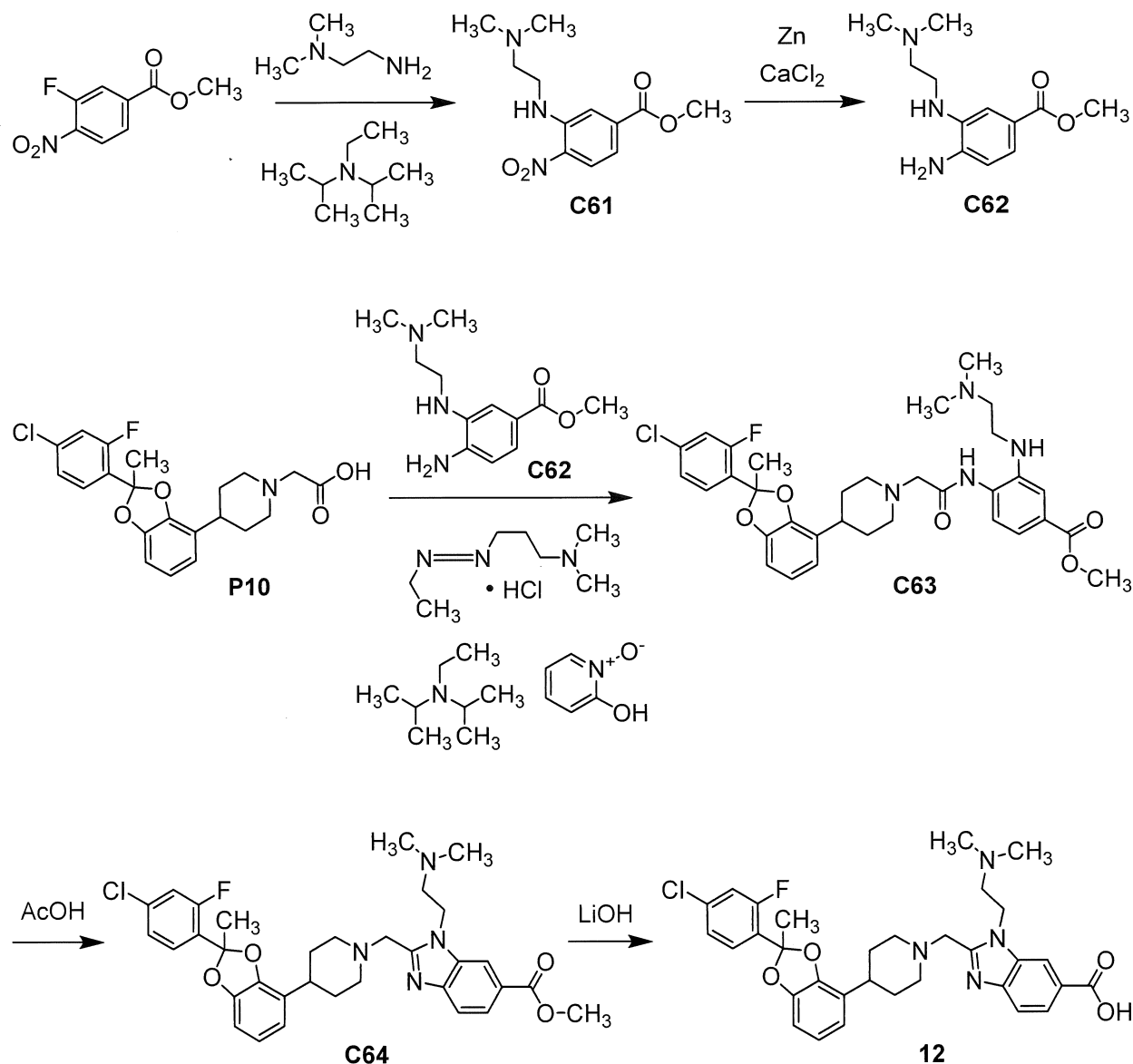
Bước 2. Tổng hợp axit 1-(2-methoxyethyl)-2-((4-[2-methyl-2-(pyridin-3-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format (11).

Dung dịch nước chứa natri hydroxit (1,0 M; 200 μ L, 200 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa **C60** (từ bước trên đây, ≤ 100 μ mol) trong hỗn hợp gồm metanol (400 μ L) và tetrahydrofuran (400 μ L). Ống phản ứng được đậy nắp và lắc ở 80 °C trong 16 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®, và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: 0,225% axit formic trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradien: 12% đến 52% B) để thu được **11**. Hiệu suất: 2,2 mg, 4,2 μ mol, 4% qua 2 bước. LCMS m/z 529 $[M+H]^+$. Thời gian giữ: 2,47 phút (Cột: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Pha động A: 0,0375% axit trifloaxetic trong nước; Pha động B: 0,01875% axit trifloaxetic

trong axetonitril; Gradien: từ 1% đến 5% B trong 0,6 phút; từ 5% đến 100% B trong 3,4 phút; Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút).

Ví dụ 12

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic (12)



Toàn bộ trình tự tổng hợp này được tiến hành trong định dạng thư viện.

Bước 1. Tổng hợp metyl 3-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-4-nitrobenzoat (C61).

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (0,2 M dung dịch trong *N,N*-dimetylformamit; 1 mL, 200 μ mol) được xử lý bằng *N,N*-dimetyletan-1,2-diamin (18 mg, 200 μ mol) và *N,N*-diisopropyletylamin (78 mg, 600 μ mol). Tiếp theo, đẩy nắp ống phản ứng và lắc ở 50 °C

trong 16 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac® để thu được **C61**. Chất này được dùng trực tiếp trong bước sau.

Bước 2. Tổng hợp metyl 4-amino-3-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}benzoat (C62).

Bột kẽm được hoạt hóa bằng cách sử dụng axit clohydric loãng. Metanol (2 mL) được bổ sung vào **C61** (từ bước trên đây, ≤ 200 μmol), tiếp theo là dung dịch nước chứa canxi clorua (1,0 M; 200 μL , 200 μmol) và bột kẽm hoạt hóa (130 mg, 2,0 mmol). Ống phản ứng được đậy nắp và lắc ở 70 °C trong 16 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được lọc. Dịch lọc được cô bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®, và cặn được hấp thụ trong nước (2 mL) và tiếp theo, chiết bằng etyl axetat (2 x 3 mL). Gom các lớp hữu cơ, làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac® để thu được **C62** (ước tính đến khoảng 150 μmol), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3. Tổng hợp metyl 4-[(4-{2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}piperidin-1-yl)axetyl]amino]-3-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}benzoat (C63).

Hợp chất **P10** (41 mg, 100 μmol) được bổ sung vào **C62** (từ bước trên đây, khoảng 150 μmol), và hỗn hợp được xử lý bằng *N,N*-dimetylxetamit dung dịch chứa 2-hydroxypyridin 1-oxit và 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-etylcarbodiimit hydroclorua (mỗi loại 0,1 M; 1 mL, 100 μmol mỗi loại). Tiếp theo, *N,N*-Diisopropyletylamin (39 mg, 300 μmol) được bổ sung, và ống phản ứng được đậy nắp và lắc ở 50 °C trong 16 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac® và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng điều chế để tạo ra **C63**, mà được sử dụng trực tiếp ở bước sau.

Bước 4. Tổng hợp metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C64).

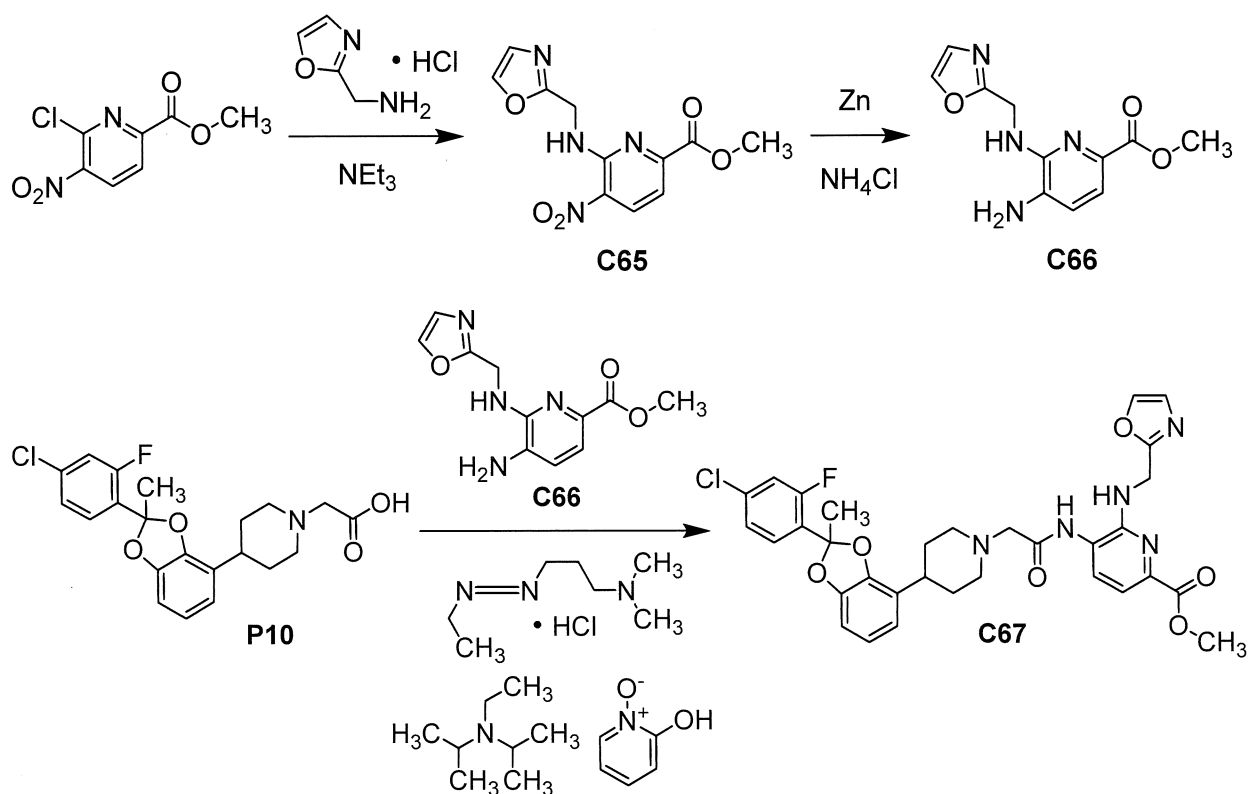
Hỗn hợp gồm axit axetic (500 μL) và **C63** (từ bước trên đây, ≤ 100 μmol) được lắc trong ống đậy nắp ở 150 °C trong 2 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®. Hợp chất **C64** thu được được dùng trực tiếp ở bước sau.

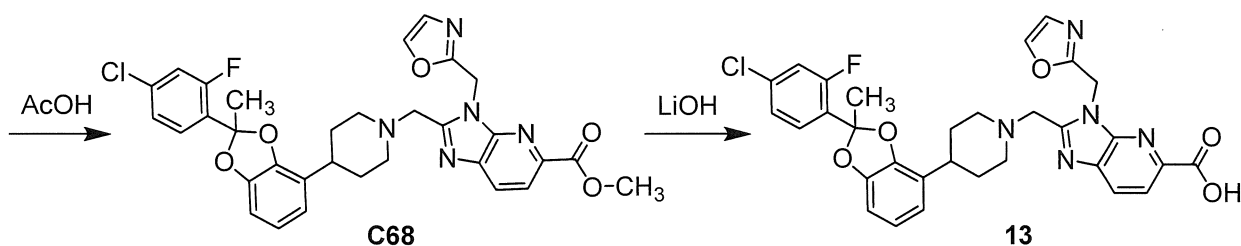
Bước 5. Tổng hợp axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(dimethylamino)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic (12**).**

Dung dịch chứa **C64** (từ bước trên đây, $\leq 100 \mu\text{mol}$) trong etanol (500 μL) được xử lý bằng dung dịch nước chứa lithi hydroxit (2,0 M; 500 μL , 1 mmol), và hỗn hợp phản ứng này được lắc ở 50 °C trong 2 giờ trong ống bịt kín. Sau khi độ pH của hỗn hợp đã được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1,0 M, hỗn hợp thu được được cô bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®, và tiếp theo, tinh chế bằng cách HPLC pha đảo [Cột: Agela Durashell C18, 5 μm ; Pha động A: amoni hydroxit trong nước (pH 10); Pha động B: axetonitril; Gradient: 25% đến 65% B] để thu được **12**. Hiệu suất: 7,0 mg, 12 μmol , 12% qua 3 bước. LCMS m/z 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Thời gian giữ: 2,45 phút (Cột: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm ; Pha động A: 0,0375% axit trifloaxetic trong nước; Pha động B: 0,01875% axit trifloaxetic trong axetonitril; Gradient: 10% đến 100% B trong 4,0 phút; Lưu lượng: 0,8 mL/phút).

Ví dụ 13

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic (**13**)





Bước 1. Tổng hợp methyl 6-[(1,3-oxazol-2-ylmethyl)amino]-5-nitropyridin-2-carboxylat (C65).

Triethylamin (532 mg, 5,26 mmol) được bổ sung vào huyền phù của 1-(1,3-oxazol-2-yl)metanamin, muối hydroclorua (236 mg, 1,75 mmol) và methyl 6-clo-5-nitropyridin-2-carboxylat (386 mg, 1,78 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở 25 °C trong 14 giờ, nó được rót vào nước (30 mL) và chiết bằng diclometan (2 x 50 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không; sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 5% metanol trong diclometan) thu được **C65** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 310 mg, 1,11 mmol, 63%. LCMS m/z 278,7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,69 – 8,61 (br m, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H).

Phần còn lại của trình tự tổng hợp này được tiến hành trong định dạng thư viện.

Bước 2. Tổng hợp methyl 5-amino-6-[(1,3-oxazol-2-ylmethyl)amino]pyridin-2-carboxylat (C66).

Dung dịch nước amoni clorua (5,0 M; 400 μL , 2,0 mmol), tiếp theo là kẽm hoạt hóa (131 mg, 2,0 mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa **C65** (56 mg, 200 μmol) trong metanol (2,0 mL). Tiếp theo, đặt nắp ống phản ứng và lắc ở 30 °C trong 16 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được lọc. Dịch lọc được cô bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac[®], tiếp theo, trộn với nước (1,0 mL) và chiết bằng diclometan (3 x 1,0 mL); gom lớp hữu cơ, làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac[®] để tạo ra **C66**, mà được dùng trực tiếp ở bước sau.

Bước 3. Tổng hợp methyl 5-[(4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)axetyl]amino]-6-[(1,3-oxazol-2-ylmethyl)amino]pyridin-2-carboxylat (C67).

Hỗn hợp gồm **P10** (81 mg, 200 μ mol) và **C66** (từ bước trên đây, ≤ 200 μ mol) được trộn với *N,N*-dimethylacetamid và tiếp theo, xử lý bằng *N,N*-diisopropyletylamin (100 μ L, 600 μ mol). Dung dịch chứa 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (0,24 M) và 2-hydroxypyridin 1-oxit (0,1 M) trong *N,N*-dimethylacetamid (1,0 mL, chứa 240 μ mol 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua và 100 μ mol 2-hydroxypyridin 1-oxit) được bổ sung, và ống phản ứng được đậy nắp và lắc ở 50 °C trong 16 giờ. Tiếp theo, loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®, và cặn được cho qua sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được **C67**, mà được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo.

*Bước 4. Tổng hợp methyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat (**C68**).*

Hỗn hợp gồm axit axetic (1,0 mL) và **C67** (từ bước trên đây, ≤ 200 μ mol) được lắc ở 150 °C trong 2 giờ, vào lúc đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®. Hợp chất **C68** thu được được sử dụng trực tiếp trong bước sau.

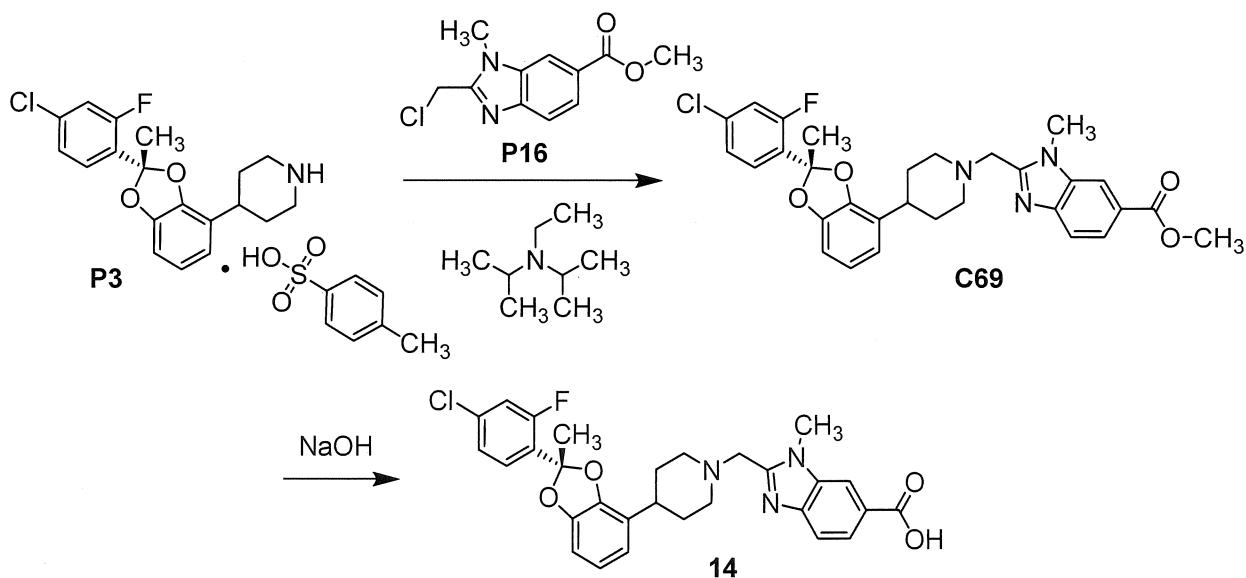
*Bước 5. Tổng hợp axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic (**13**).*

Dung dịch nước lithi hydroxit (2,0 M; 1,0 mL, 2,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm **C68** (từ bước trên đây, ≤ 200 μ mol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL). Sau khi bổ sung metanol (500 μ L), ống phản ứng được đậy nắp và lắc ở 50 °C trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị cô Speedvac®, dimetyl sulfoxit (1,0 mL) được bổ sung, và độ pH được điều chỉnh đến 7 đến 8 bằng axit clohydric đặc. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo [Cột: Agela Durashell C18, 5 μ m; Pha động A: amoni hydroxit trong nước (pH 10); Pha động B: axetonitril; Gradient: 24% đến 64% B] để thu được **13**. Hiệu suất: 3,9 mg, 6,5 μ mol, 3% qua 4 bước. LCMS m/z 604 $[M+H]^+$. Thời gian giữ: 3,14 phút (Cột: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Pha động A: 0,0375% axit trifloaxetic trong nước; Pha động B: 0,01875%

axit trifloaxetic trong axetonitril; Gradient: từ 1% đến 5% B trong 0,6 phút; từ 5% đến 100% B trong 3,4 phút; Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút).

Ví dụ 14

Axit 2-($\{4-[(2S)-2-(4\text{-clo-2-flophenyl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic (**14**)



*Bước 1. Tổng hợp metyl 2-($\{4-[(2S)-2-(4\text{-clo-2-flophenyl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylat (**C69**).*

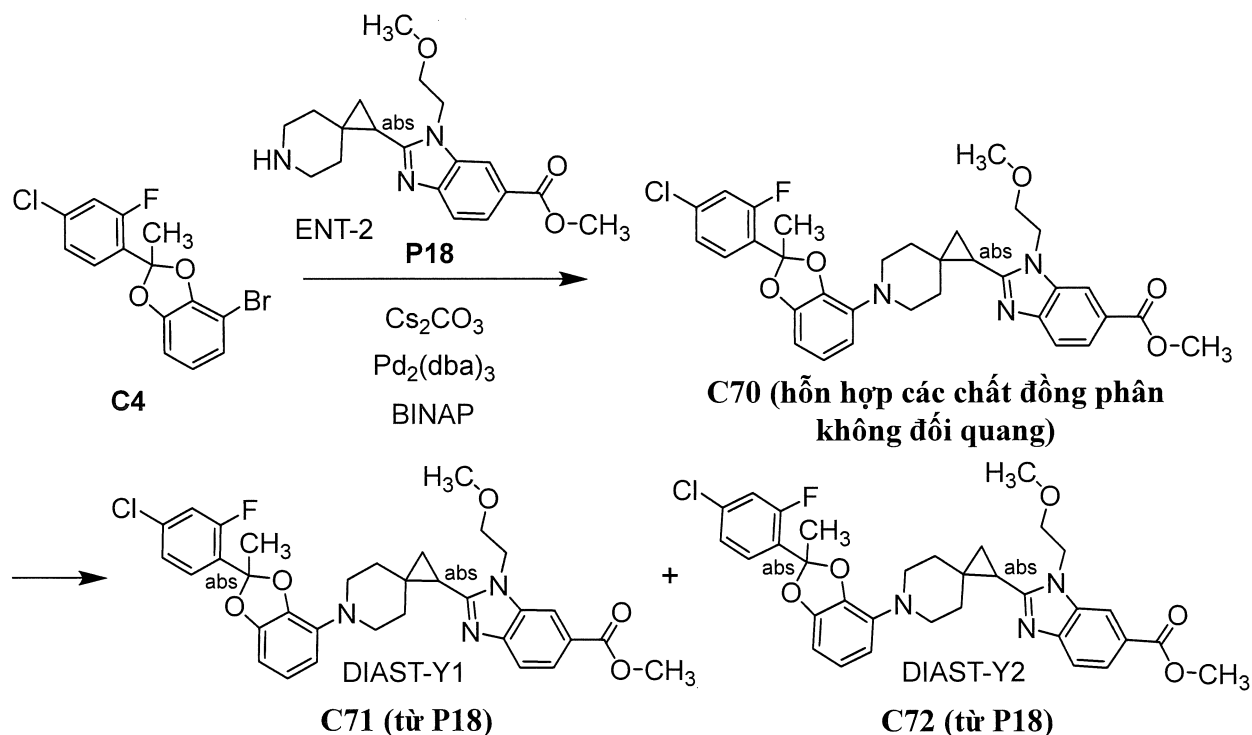
N,N-Diisopropyletylamin (683 μL , 3,92 mmol), được bổ sung vào hỗn hợp gồm **P3** (680 mg, 1,31 mmol) trong axetonitril (5,2 mL); khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở 45 °C, vào lúc đó **P16** (319 mg, 1,34 mmol) được bổ sung. Tiếp tục khuấy ở 45 °C trong 2,75 giờ, và tiếp theo, nước (6 mL) được bổ sung trước khi để cho hỗn hợp phản ứng này nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp gồm axetonitril và nước (1:4, 3 x 5 mL) để thu được **C69** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 635 mg, 1,15 mmol, 88%. LCMS m/z 550,1 $\diamond$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,15 – 8,12 (m, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 2H), 2,04 (br s, 3H), 1,89 – 1,78 (m, 4H).

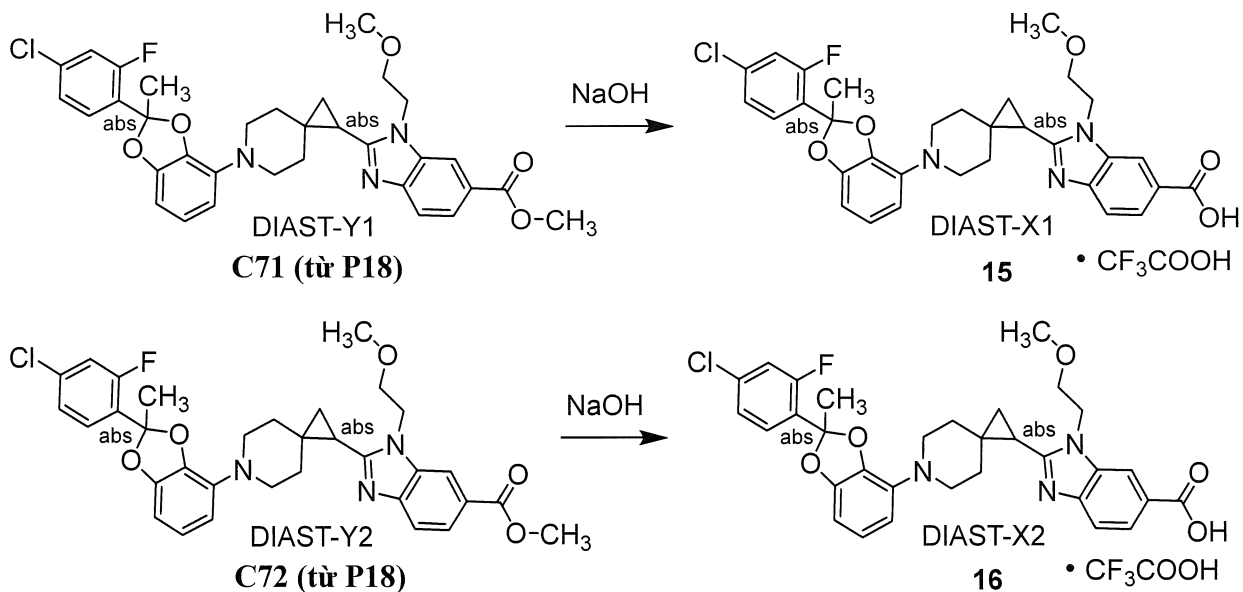
*Bước 2. Tổng hợp axit 2-($\{4-[(2S)-2-(4\text{-clo-2-flophenyl})-2\text{-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl}]piperidin-1\text{-yl}\}$ metyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic (**14**).*

Hỗn hợp gồm **C69** (600 mg, 1,09 mmol) trong metanol (11 mL) được đun nóng đến 45 °C, và tiếp theo, xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit (1 M; 2,2 mL, 2,2 mmol). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến pH 5 đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch nước axit xitric (1 M; 1,1 mL), và tiếp theo, được pha loãng với nước (10 mL). Hỗn hợp thu được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ, vào lúc đó chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp gồm metanol và nước (1:4; 3 x 5 mL). Quy trình này thu được **14** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 535 mg, 0,998 mmol, 92%. LCMS m/z 536,1♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,81 – 6,70 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (m, 4H).

Ví dụ 15 và 16

Axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, *DIAST-X1*, muối trifloaxetat (**15**) [từ **P18** qua **C71**]; và axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, *DIAST-X2*, muối trifloaxetat (**16**) [từ **P18** qua **C72**]





Bước 1. Tổng hợp metyl 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C70) [từ P18].

Hỗn hợp gồm **P18** (240 mg, 0,699 mmol), **C4** (275 mg, 0,800 mmol), xeri cacbonat (455 mg, 1,40 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (40,0 mg, 43,7 μmol), và 1,1'-binaphtalen-2,2'-diylbis(diphenylphosphan) (BINAP; 52,2 mg, 83,8 μmol) trong toluen (5 mL) được khử khí với nitơ trong 5 phút và tiếp theo, được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không; sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: 1:1 xăng/etyl axetat) thu được **C70**, hỗn hợp gồm chất đồng phân không đối quang, dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 165 mg, 0,272 mmol, 39%. LCMS m/z 628,1 $\diamond$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

Bước 2. Tách metyl 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, DIAS-T-Y1 (C71) [từ P18]; và metyl 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, DIAS-T-Y2 (C72) [từ P18].

Tách chất đồng phân lập thể ở dioxolan trong **C70** (165 mg, 0,272 mmol) được tiến hành bằng cách sử dụng SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μm ; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân rửa giải thứ nhất được chỉ định là DIAS-T-Y1 (**C71**), và chất đồng phân rửa giải thứ hai DIAS-T-Y2 (**C72**); cả hai được tách dưới dạng chất rắn màu trắng.

C71 Hiệu suất: 55,0 mg, 90,7 μmol , 33%. LCMS m/z 605,9 $\blacklozenge$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Thời gian lưu 4,47 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 mm, 3 μm ; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,05% diethylamin; Gradient: 5% đến 40% B trong 4,5 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 2,5 phút; Lưu lượng: 2,8 mL/phút).

C72 Hiệu suất: 58,0 mg, 95,7 μmol , 35%. LCMS m/z 628,0 $\blacklozenge$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Thời gian giữ 4,88 phút (điều kiện phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C71**).

Bước 3. Tổng hợp axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X1, muối trifloaxetat (15) [từ P18 qua C71].

Bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (3 M; 1,0 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa **C71** (55,0 mg, 90,7 μmol) trong hỗn hợp gồm metanol (2,0 mL) và tetrahydrofuran (1,0 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ, độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và hỗn hợp thu được được chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 3 x 30 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không. HPLC pha đảo (Cột: Boston Green ODS, 5 μm ; Pha động A: axit trifloaxetic 0,1% trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 10% đến 95% B) tạo ra **15** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 35,8 mg, 50,7 μmol , 56%. LCMS m/z 592,3 $\blacklozenge$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 8,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,55 – 6,47 (m, 2H), 4,9 – 4,70 (m, 2H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 3,82 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,76 – 1,66 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 1H).

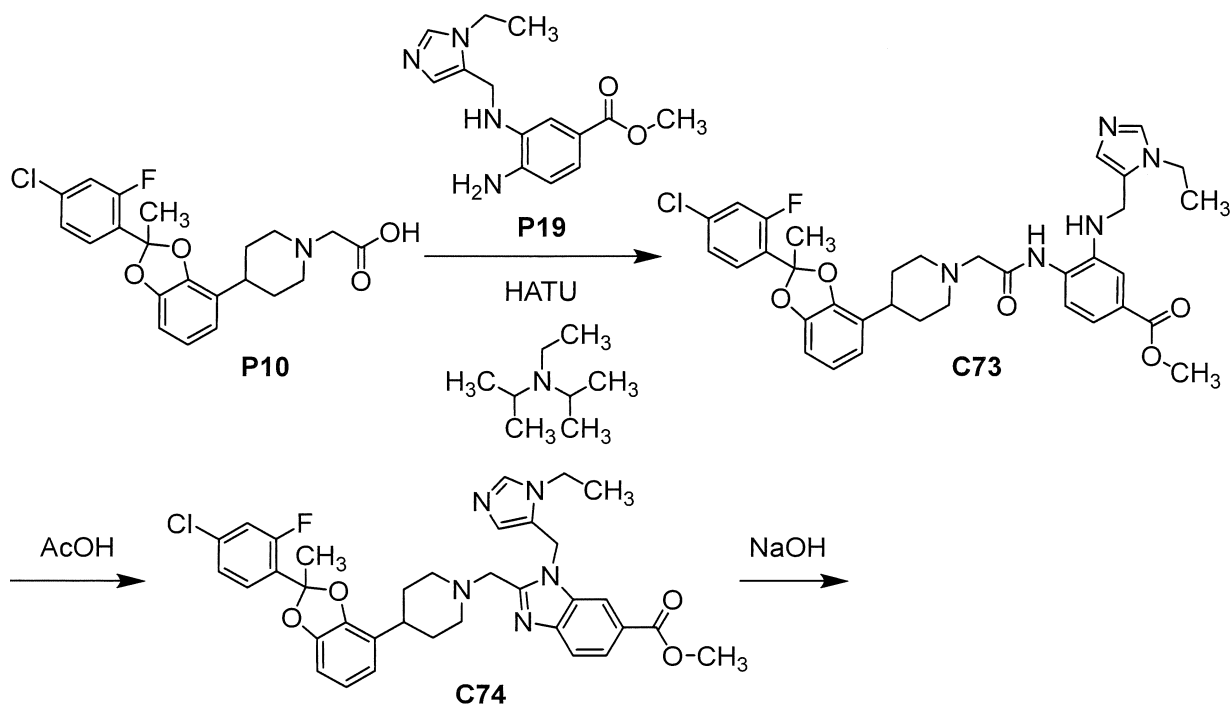
Bước 4. Tổng hợp axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2, muối trifloaxetat (16) [từ P18 qua C72].

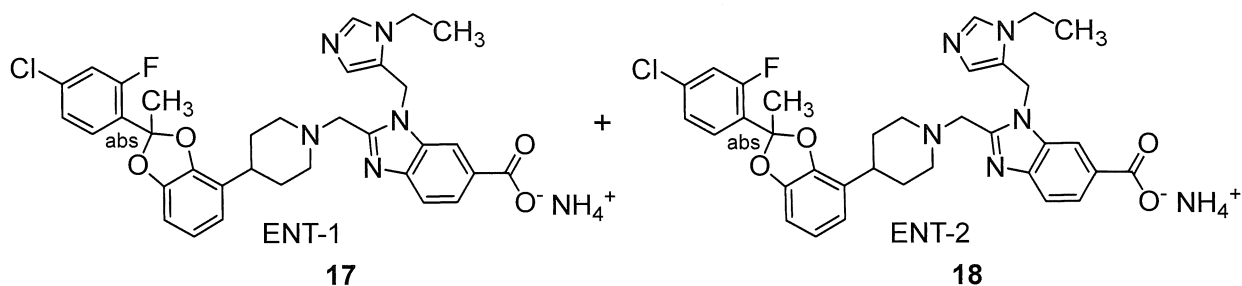
Bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (3 M; 1,0 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa **C72** (58,0 mg, 95,7 μmol) trong hỗn hợp gồm metanol (2,0 mL) và tetrahydrofuran (1,0 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã được khuấy ở 20 °C trong 2

giờ, độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, và hỗn hợp thu được được chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan và metanol (10:1, 3 x 30 mL). Gom các lớp hữu cơ, sấy khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong chân không. HPLC pha đảo (Cột: Boston Green ODS, 5 μ m; Pha động A: axit trifloaxetic 0,1% trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradient: 35% đến 95% B) tạo ra **16** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 33,4 mg, 47,3 μ mol, 49%. LCMS m/z 592,2♦ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,53 – 8,50 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 8,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (br dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,2, 8,1 Hz, 1H), 6,55 – 6,50 (m, 2H), 4,9 – 4,72 (m, 2H, giả thiết; một phần bị mờ do đỉnh nước), 3,93 – 3,80 (m, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,41 – 3,3 (m, 1H, giả thiết; một phần bị mờ bởi đỉnh dung môi), 3,25 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,36 – 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 17 và 18

Amoni 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-1 (**17**) và Amoni 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-2 (**18**)





Bước 1. Tổng hợp metyl 4-[(4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)axetyl]amino]-3-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}benzoat (C73).

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (566 mg, 1,49 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm **P19** (340 mg, 1,24 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 10 phút. Dung dịch chứa **P10** (503 mg, 1,24 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (615 μ L, 3,53 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (7,7 mL) được tiếp theo, được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ, vào lúc đó nó được rót vào nước (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Gom các lớp hữu cơ, được rửa lần lượt với dung dịch nước amoni clorua (3 x 20 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (2 x 20 mL), sấy khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Nhờ việc tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (Gradient: 0% đến 5% metanol trong etyl axetat), **C73** thu được dưới dạng gồm màu nâu nhạt. Hiệu suất: 316 mg, 0,477 mmol, 38%. LCMS m/z 662,2♦ [M+H]⁺.

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl}-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (C74).

Dung dịch chứa **C73** (316 mg, 0,477 mmol) trong axit axetic (14 mL) được khuấy ở 55 °C trong 16 giờ. Solvent được loại bỏ trong high chân không, và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng điều chế (dung môi rửa giải: 10:1 diclometan / metanol) để thu được **C74** dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất: 200 mg, 0,310 mmol, 65%. LCMS m/z 644,3♦ [M+H]⁺.

Bước 3. Tổng hợp amoni 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)metyl}-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-1 (17) và amoni 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-

4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-2 (**18**).

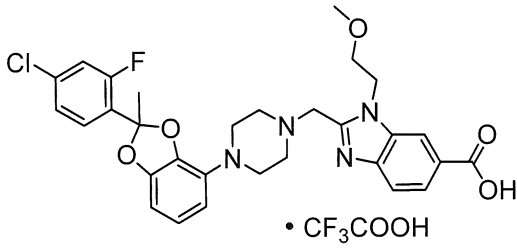
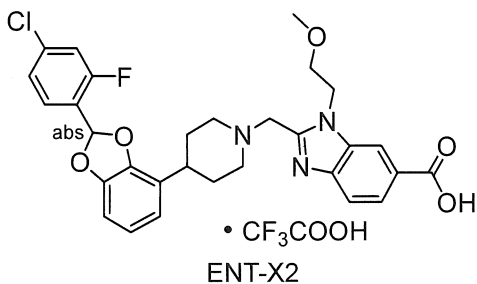
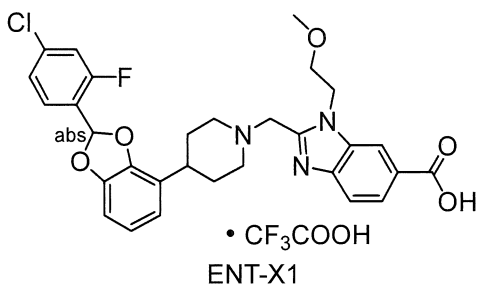
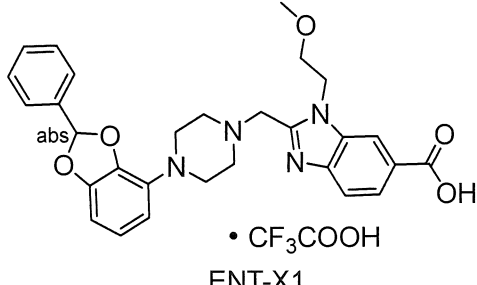
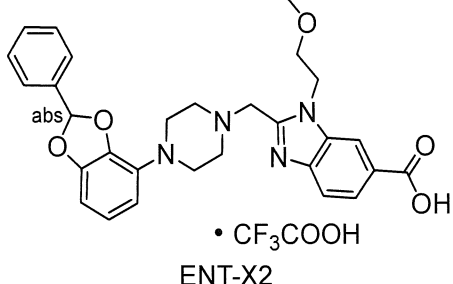
Hỗn hợp gồm **C74** (150 mg, 0,233 mmol) và dung dịch nước natri hydroxit (2 M; 233 μ L, 0,466 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (3 mL) và tetrahydrofuran (3 mL) được khuấy ở 45 °C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng này đã điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung axit clohydric 1 M, nó được cô trong chân không để thu được hỗn hợp gồm **17** và **18**. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 μ m; Pha động: 1:1 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được chỉ định là ENT-1 (**17**), và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là ENT-2 (**18**); cả hai được tách dưới dạng chất rắn màu trắng.

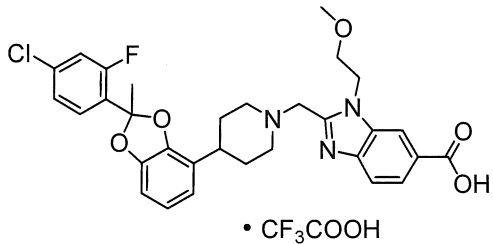
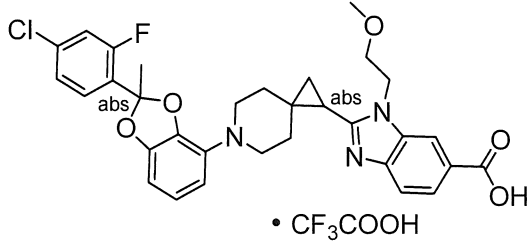
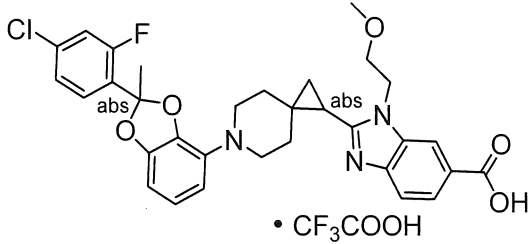
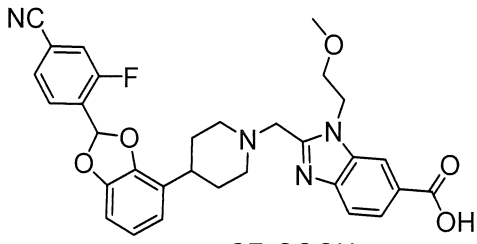
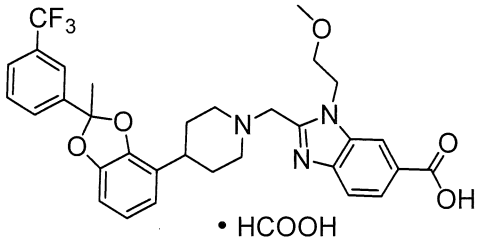
17 Hiệu suất: 45,0 mg, 69,5 μ mol, 30%. LCMS m/z 630,3♦ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,15 (br s, 1H), 8,00 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, hợp phần của kiểu ABC, J = 8,0, 7,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, hợp phần của kiểu ABC, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (AB vạch bốn, J_{AB} = 14,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,82 – 1,61 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Thời gian lưu 5,66 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,05% dietylamin; Gradient: 5% đến 40% B trong 5,5 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 3,0 phút; Lưu lượng: 2,5 mL/phút).

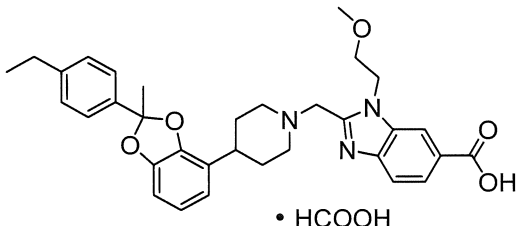
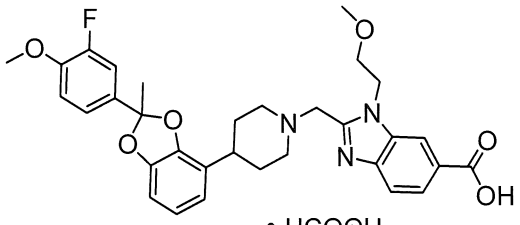
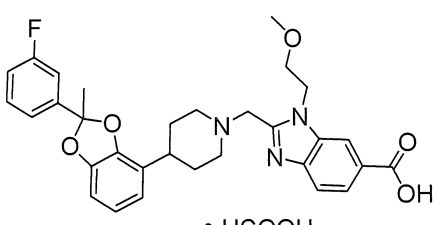
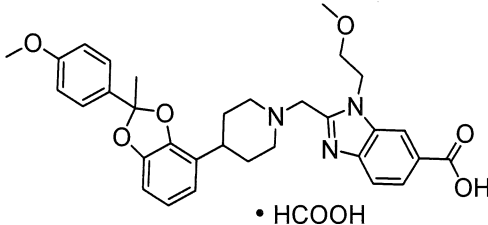
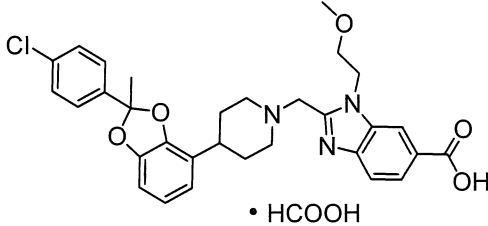
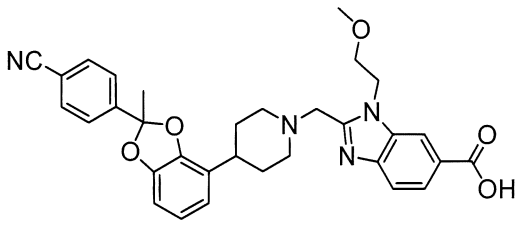
18 Hiệu suất: 32,8 mg, 50,7 μ mol, 22%. LCMS m/z 630,3♦ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, hợp phần của kiểu ABC, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, hợp phần của kiểu ABC, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,89 (AB vạch bốn, J_{AB} = 14,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 7,4 Hz, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Thời gian giữ 5,34 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **17**).

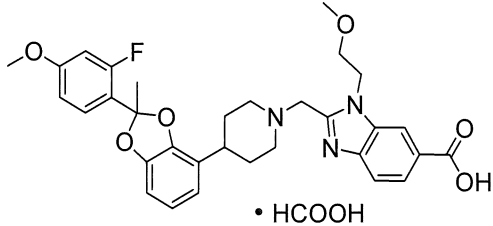
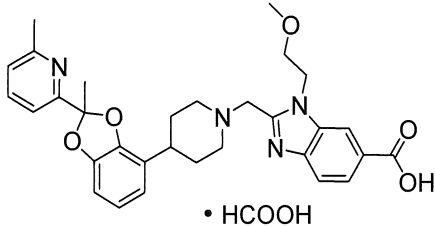
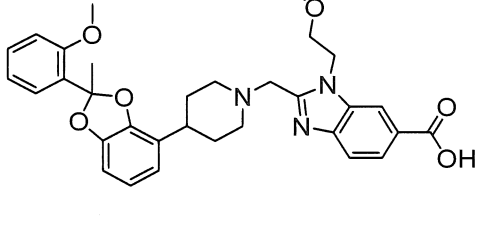
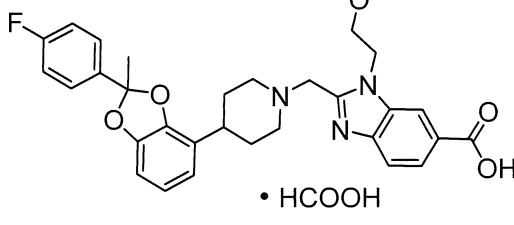
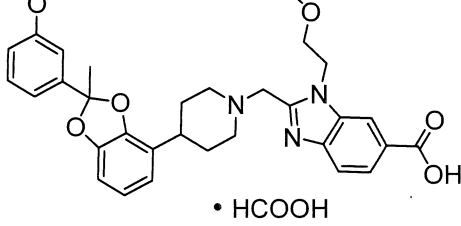
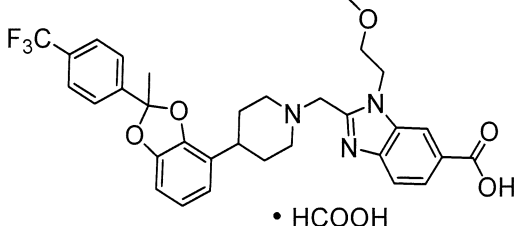
Các hợp chất được nêu trong Bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với các ví dụ được xác định trong Bảng 2 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian thích hợp được xác định trong Bảng 2. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp được bàn luận trong bản mô tả này. Các hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng muối trung tính hoặc axit hoặc bazơ.

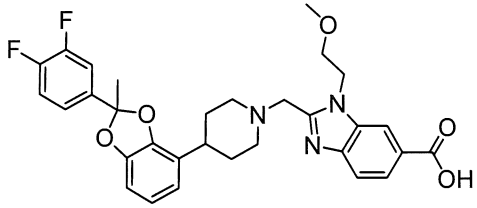
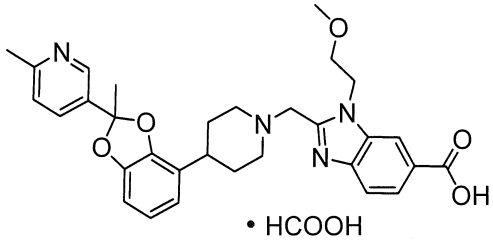
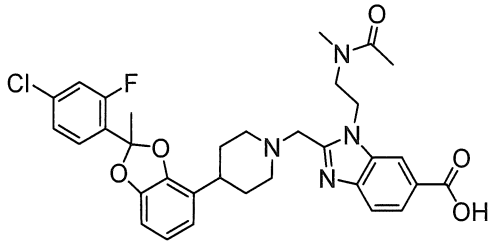
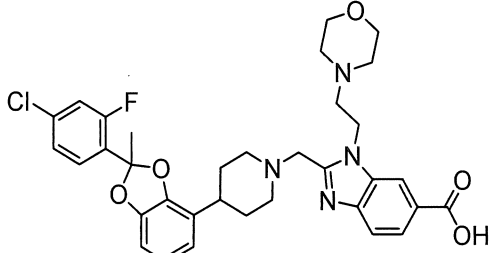
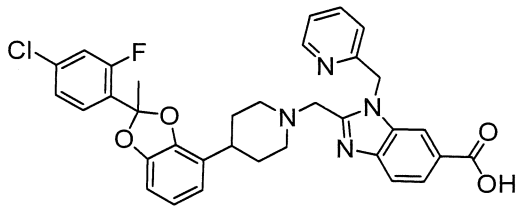
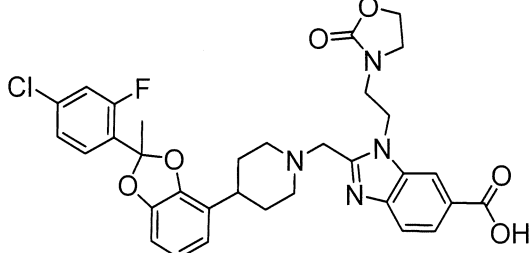
Bảng 1. Công thức cấu trúc và danh pháp IUPAC của các hợp chất ví dụ 19 – 102

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên IUPAC
19	 • CF₃COOH	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperazin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối trifloaxetat
20	 • CF₃COOH ENT-X2	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X2, muối trifloaxetat, [từ C77 ; chú thích 1 trong Bảng 2]
21	 • CF₃COOH ENT-X1	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X1, muối trifloaxetat, [từ C76 ; chú thích 1 trong Bảng 2]
22	 • CF₃COOH ENT-X1	Axit 1-(2-metoxetyl)-2-{[4-(2-phenyl-1,3-benzodioxol-4-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X1, muối trifloaxetat, [từ P5]
23	 • CF₃COOH ENT-X2	Axit 1-(2-metoxetyl)-2-{[4-(2-phenyl-1,3-benzodioxol-4-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X2, muối trifloaxetat, [từ P6]

24	 • CF₃COOH	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối trifloaxetat
25	 • CF₃COOH DIAST-Z2	Axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-Z2, muối trifloaxetat, [từ P17 qua C79 ; chú thích 2 trong Bảng 2]
26	 • CF₃COOH DIAST-Z1	Axit 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-Z1, muối trifloaxetat, [từ P17 qua C78 ; chú thích 2 trong Bảng 2]
27	 • CF₃COOH	Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối trifloaxetat
28	 • HCOOH	Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-[(4-{2-metyl-2-[3-(triflometyl)phenyl]-1,3-benzodioxol-4-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format

29	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(4-etylphenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muôi format
30	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(3-flo-4-metoxyphenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muôi format
31	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(3-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muôi format
32	 • HCOOH	Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-({4-[2-(4-metoxyphenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muôi format
33	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(4-clophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muôi format
34		Axit 2-({4-[2-(4-xyanophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic

35	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}methyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format
36	 • HCOOH	Axit 1-(2-methoxyethyl)-2-({4-[2-methyl-2-(6-methylpyridin-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}methyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format
37		Axit 1-(2-methoxyethyl)-2-({4-[2-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}methyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic
38	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}methyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format
39	 • HCOOH	Axit 1-(2-methoxyethyl)-2-({4-[2-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}methyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format
40	 • HCOOH	Axit 1-(2-methoxyethyl)-2-[(4-{2-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-benzodioxol-4-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối format

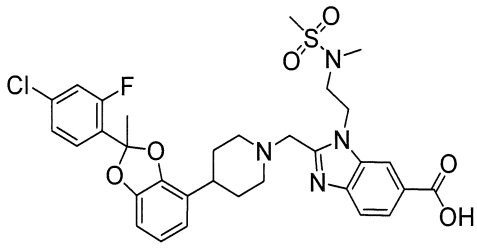
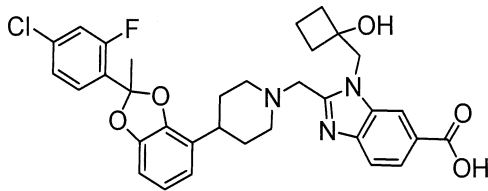
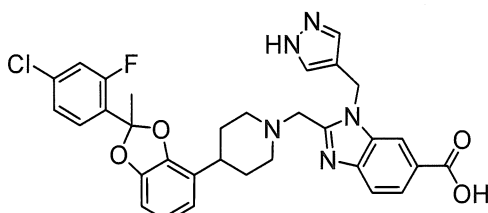
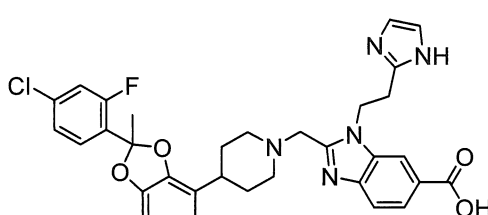
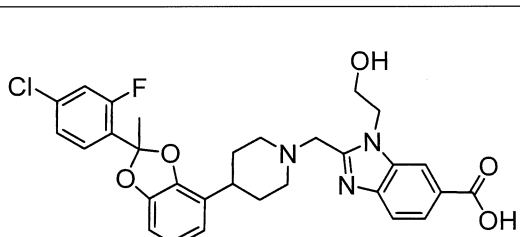
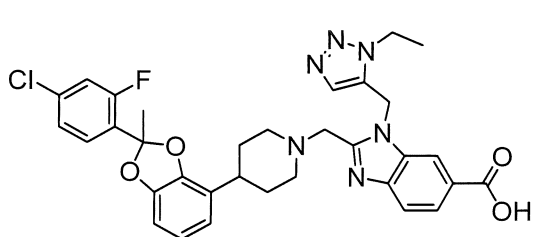
41		Axit 2-({4-[2-(3,4-diflophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
42		Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-({4-[2-metyl-2-(6-metylpyridin-3-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muõi format
43		Axit 1-{2-[axetyl(metyl)amino]etyl}-2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
44		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
45		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
46		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic

47		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(dimetylsulfamoyl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
48		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
49		Axit 1-[2-(axetyl-amino)etyl]-2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
50		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
51		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
52		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(metyl-amino)-2-oxoetyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic

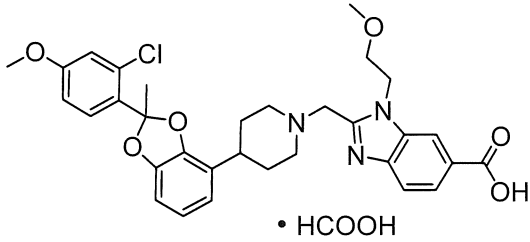
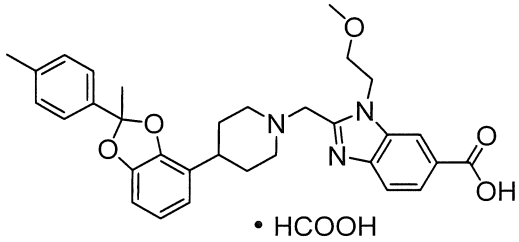
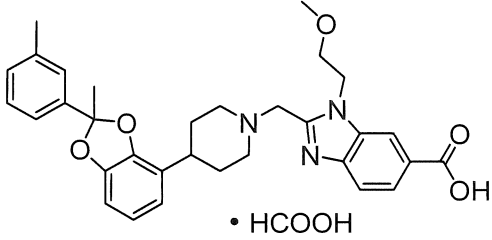
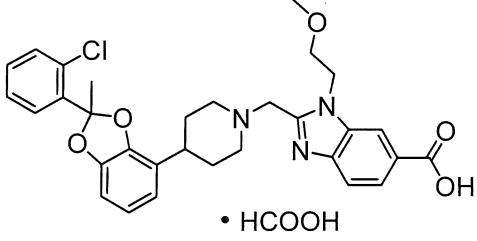
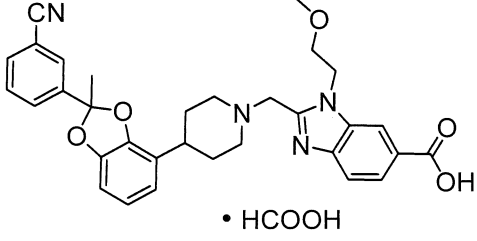
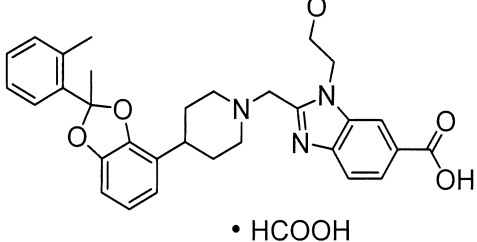
53		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
54		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
55		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
56		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
57		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-metyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
58		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic

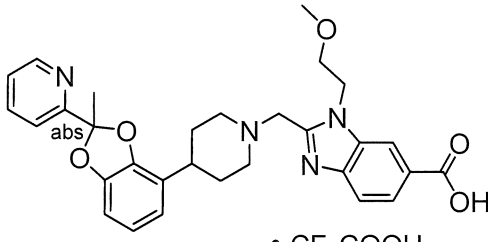
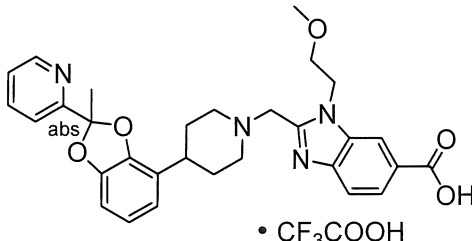
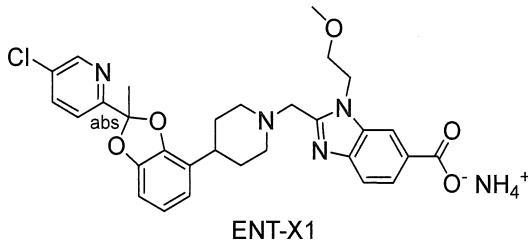
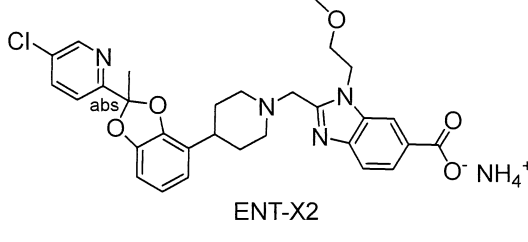
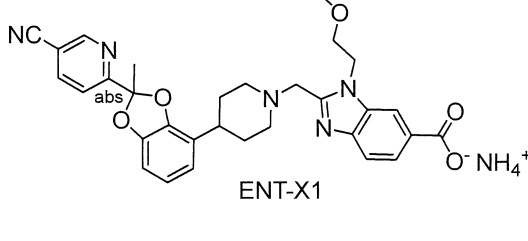
59		Axit 2-((4-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic
60		Axit 2-((4-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-[2-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic
61		Axit 2-((4-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic
62		Axit 2-((4-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic
63		Axit 2-((4-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic
64		Axit 2-((4-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl)methyl)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic

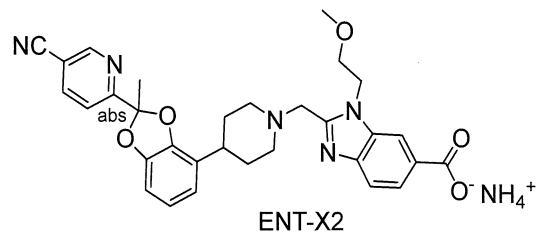
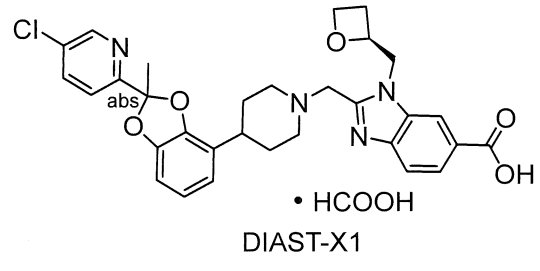
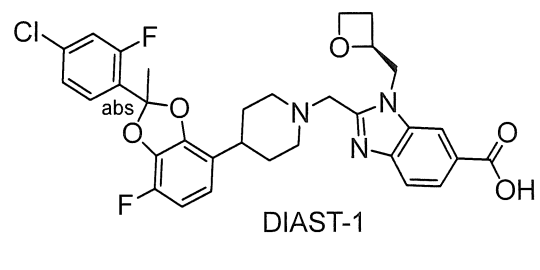
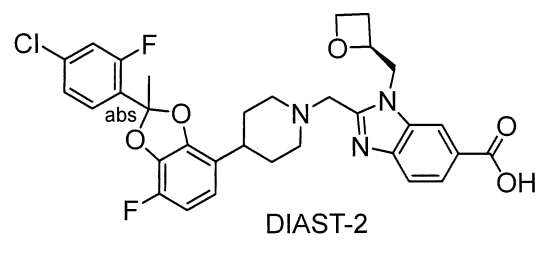
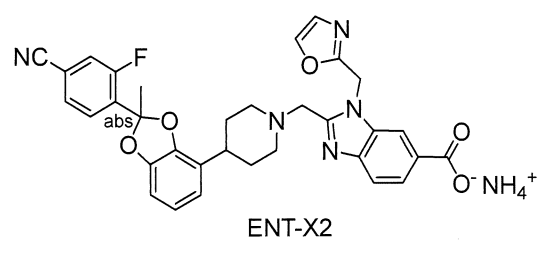
65		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
66		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
67		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
68		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-{[3-(metoxymetyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]metyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
69		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6- carboxylic
70		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-{[4-(2-metoxyetyl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic

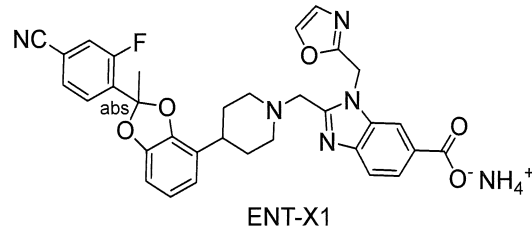
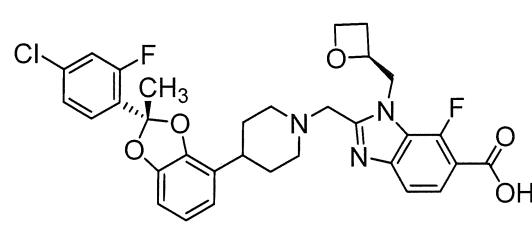
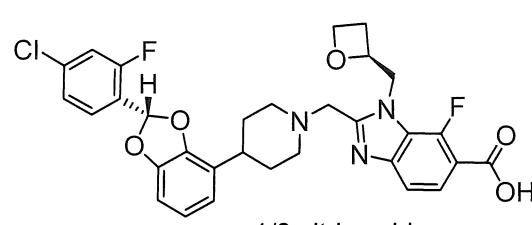
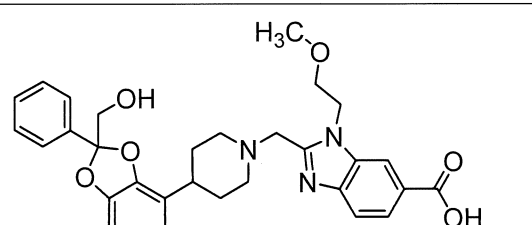
71		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-{2-[metyl(metylsulfonyl)amino]etyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
72		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-hydroxyxyclobutyl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
73	 • CF₃COOH	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1 <i>H</i> -pyrazol-4-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối trifloaxetat
74	 • CF₃COOH	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[2-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)etyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối trifloaxetat
75		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
76		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic

77		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
78		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(4-metyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
79		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
80		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic
81		Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-carboxylic
82		Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-{[4-(2-metyl-2-phenyl-1,3-benzodioxol-4-yl)piperidin-1-yl]metyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muoi format

83	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(2-clo-4-metoxypheyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format
84	 • HCOOH	Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-({4-[2-metyl-2-(4-metylphenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format
85	 • HCOOH	Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-({4-[2-metyl-2-(3-metylphenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format
86	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(2-clophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format
87	 • HCOOH	Axit 2-({4-[2-(3-xyanophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format
88	 • HCOOH	Axit 1-(2-metoxyetyl)-2-({4-[2-metyl-2-(2-metylphenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, muối format

89	 • CF₃COOH ENT-X2	Axit 1-(2-metoxyletyl)-2-({4-[2-metyl-2-(pyridin-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X2, muối trifloaxetat [từ C81 ; chú thích 7 trong Bảng 2]
90	 • CF₃COOH ENT-X1	Axit 1-(2-metoxyletyl)-2-({4-[2-metyl-2-(pyridin-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, ENT-X1, muối trifloaxetat [từ C80 ; chú thích 7 trong Bảng 2]
91	 ENT-X1	Amoni 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylat, ENT-X1 [từ P8]
92	 ENT-X2	Amoni 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylat, ENT-X2 [từ P9]
93	 ENT-X1	Amoni 2-({4-[2-(5-xyanopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylat, ENT-X1 [từ P8]

94	 ENT-X2	Amoni 2-({4-[2-(5-xyanopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylat, ENT-X2 [từ P9]
95	 DIAST-X1	Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2 <i>S</i>)-oxetan-2-ylmetyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X1 [từ P8]
96	 DIAST-1	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2 <i>S</i>)-oxetan-2-ylmetyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-1 [chú thích 10 trong Bảng 2]
97	 DIAST-2	Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2 <i>S</i>)-oxetan-2-ylmetyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-2 [chú thích 10 trong Bảng 2]
98	 ENT-X2	Amoni 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxylat, ENT-X2 [từ C83 ; chú thích 12 trong Bảng 2]

99	 ENT-X1	Amoni 2-({4-[2-(4-cyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat, ENT-X1 [từ C82 ; chú thích 12 trong Bảng 2]
100	 • 1/2 citric acid	Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối hemixitrat [từ P3]
101	 • 1/2 citric acid	2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối hemixitrat [từ C48]
102	 • CF₃COOH	Axit 2-({4-[2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, muối trifloaxetat

Bảng 2. Phương pháp điều chế và dữ liệu hóa lý của các ví dụ 19 – 102.

Ví dụ số	Phương pháp	^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ; Phổ khối, ion quan sát được m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ hoặc HPLC thời gian giữ; Phổ khối m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (trừ khi được chỉ định khác)
19	Các Ví dụ 15 và 16; C4, P12	8,39 (br s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 10,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,66 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,59 – 3,43 (m, 8H), 3,30 (s, 3H [^]), 2,05 (s, 3H); 581,0
20	Các Ví dụ 4 và 5¹; C43, P11	8,34 – 8,31 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 10,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 8,9, 6,6$ Hz, 1H), 6,86 – 6,80 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,60 (br t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 3,74 (dd, $J = 5,3, 4,2$ Hz, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,37 – 2,12 (m, 4H); 566,0♦
21	Các Ví dụ 4 và 5¹; C43, P11	8,32 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,1, 7,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (br dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 8,8, 6,7$ Hz, 1H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,90 (br d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,74 (dd, $J = 5,3, 4,2$ Hz, 2H), 3,38 (br dd, $J = 12,6, 12,5$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (tt, $J = 11,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,37 – 2,11 (m, 4H); 566,0♦
22	Các Ví dụ 1 và 2; P12, P5	8,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,75 (dd, $J = 5,4, 4,3$ Hz, 2H), 3,61 – 3,44 (m, 8H), 3,28 (s, 3H); 515,1

23	Các Ví dụ 1 và 2; P12, P6	8,37 (br s, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,61 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,59 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,59 – 3,43 (m, 8H), 3,29 (s, 3H); 515,1
24	Các Ví dụ 4 và 5; C13, P11	8,33 (dd, $J = 1,5, 0,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 8,4, 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 6,82 – 6,76 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 5,3, 4,2$ Hz, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H [^]), 3,10 (tt, $J = 12,0, 4,1$ Hz, 1H), 2,36 – 2,10 (m, 4H), 2,05 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H); 580,1♦
25	Các Ví dụ 15 và 16²; C4, P17	8,51 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 10,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J = 8,4, 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 6,80 – 6,73 (m, 1H), 6,55 – 6,50 (m, 2H), 4,9 – 4,73 (m, 2H [^]), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,41 – 3,3 (m, 1H [^]), 3,25 (s, 3H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,31 (br d, $J = 13$ Hz, 1H); 592,3♦
26	Các Ví dụ 15 và 16²; C4, P17	8,53 – 8,50 (m, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,77 (dd, $J = 8,3, 7,9$ Hz, 1H), 6,52 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,51 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,9 – 4,74 (m, 2H [^]), 3,83 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,01 (br s, 3H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 1H); 592,3♦

27	Các Ví dụ 4 và 5³; P11	8,32 (br s, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,73 (br d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,67 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,87 (br d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,39 – 3,3 (m, 2H ^{^^}), 3,29 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,35 – 2,10 (m, 4H); 557,1
28	Ví dụ 11; P14	3,08 phút ⁴ ; 596
29	Ví dụ 11; P14	3,12 phút ⁴ ; 556
30	Ví dụ 11; P14	2,90 phút ⁴ ; 576
31	Ví dụ 11; P14	2,92 phút ⁴ ; 546
32	Ví dụ 11; P14	2,88 phút ⁴ ; 558
33	Ví dụ 11; P14	3,04 phút ⁴ ; 562
34	Ví dụ 11; P14	2,99 phút ⁵ ; 553
35	Ví dụ 11; P14	2,92 phút ⁴ ; 576
36	Ví dụ 11; P14	2,81 phút ⁵ ; 543
37	Ví dụ 11; P14	2,90 phút ⁴ ; 558
38	Ví dụ 11; P14	2,91 phút ⁴ ; 546
39	Ví dụ 11; P14	2,89 phút ⁴ ; 558

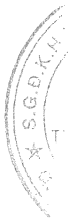
40	Ví dụ 11; P14	3,11 phút ⁴ ; 596
41	Ví dụ 11; P14	2,97 phút ⁴ ; 564
42	Ví dụ 11; P14	2,40 phút ⁵ ; 543
43	Ví dụ 12; P10	2,70 phút ⁴ ; 621
44	Ví dụ 12; P10	2,49 phút ⁴ ; 635
45	Ví dụ 12; P10	2,79 phút ⁴ ; 613
46	Ví dụ 12; P10	2,71 phút ⁴ ; 635
47	Ví dụ 12; P10	2,85 phút ⁴ ; 657
48	Ví dụ 12; P10	2,71 phút ⁴ ; 633
49	Ví dụ 12; P10	2,66 phút ⁴ ; 607
50	Ví dụ 12; P10	2,43 phút ⁴ ; 616
51	Ví dụ 12; P10	2,74 phút ⁴ ; 630
52	Ví dụ 12; P10	2,73 phút ⁴ ; 593
53	Ví dụ 12; P10	2,79 phút ⁴ ; 616
54	Ví dụ 12; P10	2,67 phút ⁴ ; 631

55	Ví dụ 12; P10	2,44 phút ⁴ ; 630
56	Ví dụ 12; P10	2,77 phút ⁴ ; 606
57	Ví dụ 12; P10	2,72 phút ⁴ ; 617
58	Ví dụ 12; P10	2,78 phút ⁴ ; 603
59	Ví dụ 12; P10	2,82 phút ⁴ ; 621
60	Ví dụ 12; P10	2,74 phút ⁴ ; 631
61	Ví dụ 12; P10	2,76 phút ⁴ ; 592
62	Ví dụ 12; P10	2,45 phút ⁴ ; 630
63	Ví dụ 12; P10	2,78 phút ⁴ ; 617
64	Ví dụ 12; P10	2,84 phút ⁴ ; 606
65	Ví dụ 12; P10	2,56 phút ⁴ ; 613
66	Ví dụ 12; P10	2,75 phút ⁴ ; 607
67	Ví dụ 12; P10	2,48 phút ⁴ ; 619
68	Ví dụ 12; P10	2,75 phút ⁴ ; 646
69	Ví dụ 12; P10	2,73 phút ⁴ ; 603

70	Ví dụ 12; P10	2,86 phút ⁵ ; 661
71	Ví dụ 12; P10	2,77 phút ⁴ ; 657
72	Ví dụ 12; P10	2,79 phút ⁴ ; 606
73	Ví dụ 12; P10	2,70 phút ⁴ ; 602
74	Ví dụ 12; P10	2,45 phút ⁴ ; 616
75	Ví dụ 13; P10	2,92 phút ⁴ ; 566
76	Ví dụ 13; P10	2,99 phút ⁴ ; 631
77	Ví dụ 13; P10	2,94 phút ⁴ ; 616
78	Ví dụ 13; P10	3,08 phút ⁵ ; 617
79	Ví dụ 13; P10	3,09 phút ⁴ ; 606
80	Ví dụ 13; P10	3,02 phút ⁴ ; 603
81	Ví dụ 13; P10	3,10 phút ⁵ ; 604
82	Ví dụ 11; P14	2,87 phút ⁴ ; 528
83	Ví dụ 11; P14	3,00 phút ⁴ ; 592
84	Ví dụ 11; P14	2,99 phút ⁴ ; 542

85	Ví dụ 11; P14	2,98 phút ⁴ ; 542
86	Ví dụ 11; P14	2,97 phút ⁴ ; 562
87	Ví dụ 11; P14	2,97 phút ⁵ ; 553
88	Ví dụ 11; P14	2,90 phút ⁴ ; 542
89	Các Ví dụ 4 và 5^{6,7}; P11	8,63 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,74 (ddd, $J = 7,9, 1,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 5,3, 4,2$ Hz, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 3H); 529,3
90	Các Ví dụ 4 và 5^{6,7}; P11	8,63 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,73 (ddd, $J = 8,0, 1,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H ^{^^}), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,40 – 2,19 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 3H); 529,3
91	Các Ví dụ 6 và 7; P8, P11	8,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 6,75 – 6,67 (m, 2H), 4,67 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,98 – 1,77 (m, 4H); 563,3♦

92	Các Ví dụ 6 và 7; P9, P11	8,59 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 6,82 – 6,76 (m, 1H), 6,74 – 6,68 (m, 2H), 4,67 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,76 (tt, $J = 11,8, 4$ Hz, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,97 – 1,78 (m, 4H); 563,3♦
93	Các Ví dụ 8 và 9⁸; P8, P11	8,97 (dd, $J = 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,76 – 6,68 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 – 1,76 (m, 4H); 554,4
94	Các Ví dụ 8 và 9⁸; P9, P11	8,97 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,64 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,76 – 6,69 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 – 1,76 (m, 4H); 554,4
95	Ví dụ 10; P8, P15	8,61 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,76 – 6,69 (m, 2H), 5,32 – 5,24 (m, 1H), 4,9 – 4,83 (m, 1H [^]), 4,71 (dd, $J = 15,4, 2,6$ Hz, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,48 (ddd, $J = 9,2, 6,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,03 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 49,7$ Hz, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 2H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 – 1,79 (m, 4H); 574,9♦



96	Các Ví dụ 6 và 7^{9,10}; P15	7,01 phút ¹¹ ; 610,5♦
97	Các Ví dụ 6 và 7^{9,10}; P15	7,89 phút ¹¹ ; 610,5♦
98	C54¹²	8,25 – 8,23 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 10,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,78 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,9, 7,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,66 (br d, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,94 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 17,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 6,5$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,02 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 2,05 (br s, 3H), 1,80 – 1,58 (m, 4H); 594,3
99	C54¹²	8,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 10,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,78 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,66 (br d, hợp phần của kiểu ABC, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,94 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 17,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 6,6$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 2,05 (br s, 3H), 1,80 – 1,58 (m, 4H); 594,3
100	Ví dụ 7, axit tự do¹³; P3, C29	đỉnh đặc trưng: 7,80 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (br dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,76 – 6,71 (m, 2H), 5,32 – 5,23 (m, 1H), 4,99 (dd, $J = 15,5, 7,1$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 15,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,47 (ddd, $J = 9,1, 6,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,31 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 14,4$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 33,3$ Hz, 2H), 3,40 (br d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,92 –

		2,65 (m, 4H), 2,82 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 15,5$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 37,5$ Hz, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 2,13 – 1,87 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); 610,0♦
101	Ví dụ 5, axit tự do¹³; C48, C29	đỉnh đặc trưng: 7,79 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 10,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,30 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 5,30 – 5,21 (m, 1H), 4,95 (dd, $J = 15,4, 7,1$ Hz, 1H), 4,77 (br d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,44 (ddd, $J = 9,1, 5,9, 5,9$ Hz, 1H), 4,28 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 14,4$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 31,7$ Hz, 2H), 3,37 (br d, $J = 12,3$ Hz, 1H ^{^^}), 2,92 – 2,61 (m, 4H), 2,82 (AB vạch bốn, $J_{AB} = 15,6$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 37,1$ Hz, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,12 – 1,89 (m, 4H); 596,1♦
102	Các Ví dụ 4 và 5¹⁴; P11	8,34 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 6,84 – 6,76 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 4H), 3,76 (dd, $J = 5,3, 4,2$ Hz, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 2,26 – 2,13 (m, 2H); 544,2

^diện tích được giả thiết, đỉnh bị mờ một phần do đỉnh nước

^^diện tích được giả thiết, đỉnh bị mờ một phần do đỉnh dung môi

♦quan sát thấy mẫu đồng vị clo

1. Metyl este [metyl 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat] triệt quang được tách thành các chất đồng phân đối ảnh hợp phần của nó bằng cách SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 μ m; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,1% amoni hydroxit)]. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất, ENT-1 (**C76**), được sử dụng trong quá trình tổng hợp **Ví dụ 21**, và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai, ENT-2 (**C77**), được chuyển hóa thành **Ví dụ 20**. **C76** thời gian giữ: 5,72 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4,6 x 150 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol chứa 0,05% dietylamín; Gradient: 5% đến 40% B trong 5,5 phút, tiếp theo, giữ

ở 40% B trong 3,0 phút; Lưu lượng: 2,5 mL/phút). **C77** thời gian giữ: 6,01 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C76**).

2. Metyl este (metyl 2-{6-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-6-azaspiro[2,5]oct-1-yl}-1-(2-metoxetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat) được tạo ra từ việc liên hợp **C4** và **P17** được tách thành các chất đồng phân lập thể hợp phần của nó ở dioxolan bằng cách SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μ m; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân rửa giải đầu tiên, DIAS-1 (**C78**), được chuyển hóa thành **Ví dụ 26**; bằng cách đánh giá dữ liệu ^1H NMR, chất này là chất đồng phân đối ảnh của **Ví dụ 15**. Chất đồng phân rửa giải thứ hai, DIAS-2 (**C79**), được sử dụng trong quá trình tổng hợp **Ví dụ 25**; bằng cách đánh giá dữ liệu ^1H NMR, chất này là chất đồng phân đối ảnh của **Ví dụ 16**. Thời gian giữ **C78**: 3,60 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,05% dietylamin; Gradient: từ 5% đến 40% B trong 4,5 phút, sau đó giữ ở 40% B trong 2,5 phút; Tốc độ dòng: 2,8 mL/phút). Thời gian giữ **C79**: 3,82 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C78**).

3. 4-(4-Bromo-1,3-benzodioxol-2-yl)-3-flobenzonitril được điều chế bằng cách xử lý 3-flo-4-formylbenzonitril và 3-bromobenzen-1,2-diol với axit *p*-toluensulfonic trong toluen, với việc loại bỏ nước bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark. Tiếp theo, cho chất này phản ứng với [1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl](iodo)kẽm với sự có mặt của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và đồng(i) iodua, tiếp theo là tách este bằng cách sử dụng axit *p*-toluensulfonic, để thu được 3-flo-4-[4-(piperidin-4-yl)-1,3-benzodioxol-2-yl]benzonitril cần thiết.

4. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Pha động A: 0,0375% axit trifloaxetic trong nước; Pha động B: 0,01875% axit trifloaxetic trong axetonitril; Gradient: từ 10% đến 100% B trong 4,0 phút; tốc độ dòng: 0,8 mL/phút.

5. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Pha động A: 0,0375% axit trifloaxetic trong nước; Pha động B: 0,01875% axit trifloaxetic trong axetonitril; Gradient: từ 1% đến 5% B trong 0,6 phút; từ 5% đến 100% B trong 3,4 phút; Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút.

6. *tert*-Butyl 4-[2-metyl-2-(pyridin-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat được tổng hợp từ 3-bromobenzen-1,2-diol và 2-etynylpyridin bằng cách sử dụng quy trình được mô tả để tổng hợp **C12** trong **Quy trình điều chế P7**. Tiếp

theo, hydro hóa trên paladi trên than, tiếp theo là xử lý bằng hydro clorua trong etyl axetat, thu được 2-[2-metyl-4-(piperidin-4-yl)-1,3-benzodioxol-2-yl]pyridin, muối hydroclorua cần thiết.

7. Metyl este [metyl 1-(2-metoxietyl)-2-({4-[2-metyl-2-(pyridin-2-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat] triệt quang được tách thành các chất đồng phân đối ảnh hợp phần của nó bằng cách SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất ENT-1 (**C80**) được sử dụng trong quá trình tổng hợp **Ví dụ 90**, và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai ENT-2 (**C81**) được chuyển hóa thành **Ví dụ 89**. Thời gian giữ **C80**: 4,11 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 mm, 3 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,05% dietylamini; Gradient: 5% đến 40% B trong 4,5 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 2,5 phút; Lưu lượng: 2,8 mL/phút). Thời gian giữ **C81**: 4,62 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C80**).

8. Việc chuyển hóa **P8** và **P9** thành dẫn xuất được thế xyano tương ứng được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả để tổng hợp **P4** từ **P2** trong **Quy trình điều chế P4**.

9. Xử lý 1-(4-clo-2-flophenyl)etanon với trimetyl orthoformat và axit *p*-toluensulfonic tạo ra 4-clo-1-(1,1-dimetoxietyl)-2-flobenzen, mà được phản ứng với 3-bromo-6-flobenzen-1,2-diol với sự có mặt của axit *p*-toluensulfonic để thu được 4-bromo-2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol. Chất này được chuyển hóa thành *tert*-butyl 4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-carboxylat cần thiết bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong **Quy trình điều chế P1** để tổng hợp **P1** từ **C2**.

10. Tách chất đồng phân lập thể ở dioxolan trong **96** và **97** được tiến hành bằng cách sử dụng SFC [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,2% amoni hydroxit)]. Chất đồng phân rửa giải đầu tiên được chỉ định là DIAS-1 (**96**) và chất đồng phân rửa giải thứ hai là DIAS-2 (**97**).

11. Điều kiện cho SFC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Lưu lượng: 1,5 mL/phút; áp suất ngược: 150 bar (15.000 kPa).

12. *tert*-Butyl 2-(clometyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat được tổng hợp từ *tert*-butyl 3-flo-4-nitrobenzoat và 1-(1,3-oxazol-2-yl)metanamin, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả để tổng hợp **P11**. Tiếp theo, phản ứng với **C54** được tiến hành bằng cách sử dụng trietylamin để thu được *tert*-butyl 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat, mà được tách thành các chất đồng phân đối ảnh hợp phần của nó bằng cách sử dụng SFC [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 μ m; Pha động: 55:45 cacbon dioxit / (etanol chứa amoni hydroxit 0,1%)]. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất ENT-1 (**C82**) được sử dụng trong quá trình tổng hợp **99**, và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai ENT-2 (**C83**) được chuyển hóa thành **98**. Thời gian giữ **C82**: 1,47 phút (Cột: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μ m; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,05% dietylamin; Gradient: 5% B trong 0,2 phút, tiếp theo, 5% đến 40% B trong 1,4 phút, tiếp theo, giữ ở 40% B trong 1,05 phút; Lưu lượng: 4 mL/phút). Thời gian giữ **C83**: 1,85 phút (điều kiện SFC phân tích giống với điều kiện dùng cho hợp chất **C82**).

13. Phản ứng của 1-bromo-2,3-diflo-4-nitrobenzen với đồng(I) xyanua trong 1-metylpyrrolidin-2-on ở nhiệt độ cao tạo ra 2,3-diflo-4-nitrobenzonitril, mà được cho qua thionyl clorua và metanol, thu được metyl 2,3-diflo-4-nitrobenzoat. Chất này được chuyển hóa, bằng việc sử dụng **C29**, thành metyl 2-(clometyl)-7-flo-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat cần thiết, bằng cách phương pháp được mô tả trong **Quy trình điều chế P11** để tổng hợp **P11** từ metyl 3-flo-4-nitrobenzoat.

14. [2-phenyl-4-(piperidin-4-yl)-1,3-benzodioxol-2-yl]metanol cần thiết được tổng hợp từ 2-oxo-2-phenyletyl axetat, bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả để tổng hợp **C13**.

CHO GLP-1R dòng H6 - Thử nghiệm 1

Hoạt tính chủ vận qua trung gian GLP-1R được xác định với thử nghiệm chức năng trên cơ sở tế bào sử dụng kit phát hiện HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) cAMP (cAMP HI Range Assay Kit; CisBio cat #62AM6PEJ) mà đo lường cAMP trong tế bào. Phương pháp này thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh giữa cAMP nguyên thủy được tạo ra bởi các tế bào và cAMP ngoại sinh được gắn nhãn bằng thuốc nhuộm d2. Sự gắn kết vết được đánh giá bằng mắt thường bằng kháng thể đơn dòng

kháng cAMP được dán nhãn Cryptate. Tín hiệu đặc trưng (nghĩa là, sự chuyển hóa năng lượng) là tỷ lệ nghịch với nồng độ của cAMP trong mẫu chuẩn hoặc mẫu thử nghiệm.

Trình tự mã hóa GLP-1R của người (NCBI Reference Sequence NP_002053,3, bao gồm biến thể Gly168Ser có trong tự nhiên) được tách dòng phụ thành pcDNA3 (Invitrogen) và dòng tế bào biểu hiện ổn định thụ thể này được tách (dòng H6 chỉ định). Phân tích gắn kết bão hòa (quy trình thử nghiệm lọc) bằng cách sử dụng ^{125}I -GLP-1₇₋₃₆ (Perkin Elmer) cho thấy rằng màng huyết tương có nguồn gốc từ dòng tế bào này biểu hiện mật độ GLP-1R cao (K_d : 0,4 nM, $B_{\max}$: 1900 fmol/mg protein).

Các tế bào được loại bỏ việc bảo quản lạnh, tạo huyền phù lại trong 40 ml nước muối đệm phosphat Dulbecco (Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline) (DPBS - Lonza Cat # 17-512Q) và ly tâm ở tốc độ 800 x g trong 5 phút ở 22 °C. Tiếp theo, tạo huyền phù các viên tế bào trong 10 ml môi trường sinh trưởng [DMEM/F12 hỗn hợp 1:1 với HEPES, L-Gln, 500 mL (DMEM/F12 Lonza Cat # 12-719F), huyết thanh bào thai bê bất hoạt bằng nhiệt 10% (Gibco Cat # 16140-071), 5 ml 100X Pen-Strep (Gibco Cat # 15140-122), 5 ml 100X L-Glutamin (Gibco Cat # 25030-081) và 500 µg/mL Geneticin (G418) (Invitrogen #10131035)]. 1 ml mẫu của huyền phù tế bào trong môi trường sinh trưởng được đếm trên Becton Dickinson ViCell để xác định khả năng sống sót tế bào và số đếm tế bào trên mỗi ml. Tiếp theo, điều chỉnh huyền phù tế bào được đến với môi trường sinh trưởng để tạo ra 2000 tế bào sống trên mỗi lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối chất phản ứng Matrix Combi Multidrop, và các tế bào được phân phối vào đĩa thử nghiệm xử lý nuôi cấy mô 384 lỗ màu trắng (Corning 3570). Tiếp theo, ủ đĩa thử nghiệm trong 48 giờ ở 37 °C trong môi trường ẩm trong 5% cacbon dioxit.

Các nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất được thử nghiệm (trong DMSO) được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (HBSS với canxi/magie (Lonza/BioWhittaker cat # 10-527F) /0,1% BSA (Sigma Aldrich cat # A7409-1L)/20 mM HEPES (Lonza/BioWhittaker cat #17-737E) chứa 100 µM 3-isobutyl-1-metylxanthin (IBMX; Sigma cat # I5879). Nồng độ DMSO cuối cùng là 1%.

Sau 48 giờ, môi trường sinh trưởng được loại bỏ khỏi các lỗ của đĩa thử nghiệm, và các tế bào được xử lý bằng 20 µL hợp chất được pha loãng theo dãy trong đệm thử nghiệm trong 30 phút ở 37 °C trong môi trường ẩm trong 5% cacbon dioxit. Sau khi ủ 30 phút, 10 µL cAMP được dán nhãn d2 và 10 µL kháng thể kháng cAMP (cả hai đều được pha loãng với tỷ lệ 1:20 trong đệm dung giải tế bào; như được mô tả trong quy trình thử

nghiệm của nhà sản xuất) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Tiếp theo, ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng và sau 60 phút, sự thay đổi tín hiệu HTRF được đọc bằng thiết bị đọc đĩa đa nhãn Envision 2104 bằng cách sử dụng sự kích thích ở bước sóng 330 nm và bức xạ ở 615 và 665 nm. Dữ liệu thô được chuyển thành nM cAMP bằng phép nội suy từ đường cong chuẩn cAMP (như được mô tả trong quy trình thử nghiệm của nhà sản xuất) và tỷ lệ phần trăm tác dụng được xác định so với nồng độ bão hòa của toàn bộ chất chủ vận GLP-1₇₋₃₆ (1 μ M) có trong mỗi đĩa. Việc xác định EC₅₀ được thực hiện từ đường cong đáp ứng liều được phân tích bằng chương trình hiệu chỉnh đường cong bằng cách sử dụng phương trình đáp ứng liều thống kê 4 thông số.

CHO GLP-1R dòng C6 - Thử nghiệm 2

Hoạt tính chủ vận qua trung gian GLP-1R được xác định với thử nghiệm chức năng trên cơ sở tế bào sử dụng kit phát hiện HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) cAMP (cAMP HI Range Assay Kit; CisBio cat #62AM6PEJ) mà đo lường cAMP trong tế bào. Phương pháp này thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh giữa cAMP nguyên thủy được tạo ra bởi các tế bào và cAMP ngoại sinh được gắn nhãn bằng thuốc nhuộm d2. Sự gắn kết vết được đánh giá bằng mắt thường bằng kháng thể đơn dòng kháng cAMP được dán nhãn Cryptate. Tín hiệu đặc trưng (nghĩa là, sự chuyển hóa năng lượng) là tỷ lệ nghịch với nồng độ của cAMP trong mẫu chuẩn hoặc mẫu thử nghiệm.

Trình tự mã hóa GLP-1R của người (NCBI Reference Sequence NP_002053,3, bao gồm biến thể Leu260Phe có trong tự nhiên) được tách dòng phụ thành pcDNA3 (Invitrogen) và dòng tế bào biểu hiện ổn định thụ thể này được tách (dòng H6 chỉ định). pcDNA5-FRT-TO và dòng tế bào CHO tách dòng biểu hiện ổn định mật độ thụ thể thấp được tách bằng cách sử dụng hệ thống Flp-In™ T-Rex™, như được mô tả bởi nhà sản xuất (ThermoFisher). Phân tích gắn kết bão hòa (quy trình thử nghiệm lọc) bằng cách sử dụng ¹²⁵I-GLP-17-36 (Perkin Elmer) cho thấy rằng màng huyết tương có nguồn gốc từ dòng tế bào này (được chỉ định là C6 tách dòng) biểu hiện mật độ GLP-1R thấp (K_d: 0,3 nM, B_{max}: 240 fmol/mg protein), so với dòng tế bào H6 tách dòng.

Các tế bào được loại bỏ việc bảo quản lạnh, tạo huyền phù lại trong 40 ml nước muối đệm phosphat Dulbecco (Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline) (DPBS - Lonza Cat # 17-512Q) và ly tâm ở tốc độ 800 x g trong 5 phút ở 22 °C. Tiếp theo, hút DPBS và

tạo huyền phù lại các viên tế bào trong 10 ml môi trường sinh trưởng [DMEM/F12 hỗn hợp 1:1 với HEPES, L-Gln, 500 mL (DMEM/F12 Lonza Cat # 12-719F), huyết thanh bào thai bê bất hoạt bằng nhiệt 10% (Gibco Cat # 16140-071), 5 ml 100X Pen-Strep (Gibco Cat # 15140-122), 5 ml 100X L-Glutamin (Gibco Cat # 25030-081), 700 µg/mL Hygromycin (Invitrogen Cat # 10687010) và 15 µg/mL Blastidicin (Gibco Cat # R21001). 1 ml mẫu của huyền phù tế bào trong môi trường sinh trưởng được đếm trên Becton Dickinson ViCell để xác định khả năng sống sót tế bào và số đếm tế bào trên mỗi ml. Tiếp theo, điều chỉnh huyền phù tế bào được đến với môi trường sinh trưởng để tạo ra 1600 tế bào sống trên mỗi lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối chất phản ứng Matrix Combi Multidrop, và các tế bào được phân phối vào đĩa thử nghiệm xử lý nuôi cấy mô 384 lỗ màu trắng (Corning 3570). Tiếp theo, ủ đĩa thử nghiệm trong 48 giờ ở 37 °C trong môi trường ẩm (95% O₂, 5% CO₂)

Các nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất được thử nghiệm (trong DMSO) được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (HBSS với canxi/magie (Lonza/BioWhittaker cat # 10-527F) /0,1% BSA (Sigma Aldrich cat # A7409-1L)/20 mM HEPES (Lonza/BioWhittaker cat #17-737E) chứa 100 µM 3-isobutyl-1-methylxanthin (IBMX; Sigma cat # I5879). Nồng độ DMSO cuối cùng trong hỗn hợp hợp chất/đệm thử nghiệm là 1%.

Sau 48 giờ, môi trường sinh trưởng được loại bỏ khỏi các lỗ của đĩa thử nghiệm, và các tế bào được xử lý bằng 20 µL hợp chất được pha loãng theo dãy trong đệm thử nghiệm trong 30 phút ở 37 °C trong môi trường ẩm (95% O₂, 5% CO₂). Sau khi ủ 30 phút, 10 µL cAMP được dán nhãn d2 và 10 µL kháng thể kháng cAMP (cả hai đều được pha loãng với tỷ lệ 1:20 trong đệm dung giải tế bào; như được mô tả trong quy trình thử nghiệm của nhà sản xuất) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Tiếp theo, ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng và sau 60 phút, sự thay đổi tín hiệu HTRF được đọc bằng thiết bị đọc đĩa đa nhãn Envision 2104 bằng cách sử dụng sự kích thích ở bước sóng 330 nm và bức xạ ở 615 và 665 nm. Dữ liệu thô được chuyển thành nM cAMP bằng phép nội suy từ đường cong chuẩn cAMP (như được mô tả trong quy trình thử nghiệm của nhà sản xuất) và tỷ lệ phần trăm tác dụng được xác định so với nồng độ bão hòa của toàn bộ chất chủ vận GLP-1 (1 µM) có trong mỗi đĩa. Việc xác định EC₅₀ được thực hiện từ đường cong đáp ứng liều được phân tích bằng chương trình hiệu chỉnh đường cong bằng cách sử dụng phương trình đáp ứng liều thống kê 4 thông số.

Trong Bảng 3, dữ liệu thử nghiệm được thể hiện theo hai (2) thông số chủ yếu dưới dạng giá trị trung bình nhân (EC_{50s}) và trung bình cộng (E_{max}) dựa trên số lần lặp lại được nêu (số). Tế bào trống có nghĩa là không tính được dữ liệu cho Ví dụ hoặc E_{max} đó.

Bảng 3. Hoạt tính sinh học của các hợp chất ví dụ 1 – 102.

Ví dụ Số	Thử nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 1 Emax (%)	Thử nghiệm 1 Số	Thử nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 2 Emax (%)	Thử nghiệm 2 Số
1	880	99	3	>20000		1
2*	6,6	81	5	260	100	4
3	1,3	94	3	45	120	3
4	1600	87	3	>20000		1
5**	1,3	89	6	23	97	7
6	140	89	7	2400	89	5
7**	0,26	98	3	3,1	93	12
8****	0,30	92	6	3,6	91	6
9****	73	88	9	1600	90	4
10*****	0,96	99	5	17	96	8
11	290	78	3			
12	29	83	3	690	92	3
13	4,5	95	3	38	110	3
14	7	95	6	79	85	5
15	>18000	100	3	>20000		1
16	7,7	90	3	120	64	3
17	0,079	97	3	1,1	96	4
18	210	97	3	1000	87	3
19	1,2	87	3	25	100	3
20	17	85	3	270	100	3
21	>20000		1	>20000		1
22	>20000		1			
23	680	76	3			
24	1,4	82	3	49	110	3
25	>20000		1	>20000		1
26	>20000		1	>20000		1
27	61	98	3	1000	100	3
28	480	87	3			

29	5,3	87	4	150	93	3
30	45	86	4	1100	77	4
31	190	88	3	1900	65	3
32	18	86	3	450	87	3
33	2,6	85	3	100	86	3
34	7,8	98	3	110	88	3
35	6,6	86	3	170	89	3
36	760	85	3			
37	81	100	3	1000	83	3
38	10	87	3	240	73	3
39	200	83	3			
40	14	88	3	130	73	3
41	91	78	3	2000	74	2
42	120	93	3	1700	83	3
43	3,5	88	4	65	86	3
44	160	78	4			
45	9,9	81	3	220	79	3
46	5,2	95	4	57	96	3
47	42	75	3	1400	76	4
48	14	81	3	280	73	3
49	230	93	3			
50	12	87	4	140	92	4
51	19	80	3	280	81	3
52	32	85	3	570	80	3
53	3,1	87	3	52	84	4
54	18	82	3	160	64	3
55	74	81	3	1100	50	3
56	1,2	87	4	11	81	3
57	15	86	3	500	98	3
58	4	98	3	23	88	4
59	74	85	3	680	53	3

38000

60	15	82	3	240	60	3
61	10	79	3	240	85	3
62	2,2	94	3	82	95	3
63	5,2	91	3	66	96	3
64	9,2	94	3	91	80	3
65	1,2	99	3	11	99	6
66	51	82	3	850	74	3
67	710	83	3			
68	73	89	3	1200	94	3
69	10	100	3	8,3	98	3
70	2,8	100	4	97	100	4
71	6,8	80	4	74	80	3
72	14	76	3	310	80	3
73	1,7	98	3	10	100	3
74	460	90	3			
75	65	82	3	1000	71	3
76	0,77	93	3	7,6	100	3
77	53	89	3	1700	92	3
78	4,5	89	4	78	100	3
79	1,4	85	3	21	85	3
80	1,1	87	3	6,9	96	4
81	29	110	3	54	110	3
82	47	83	3	1000	83	3
83	3,4	85	4	44	88	4
84	9,1	93	3	100	86	3
85	230	80	3			
86	24	91	3	410	100	3
87	570	89	3			
88	17	86	3	360	91	3
89	130	85	3	2900	87	3
90	>20000		1			

91	14000	100	3	>20000		1
92	4,2	90	5	72	83	3
93	>6500	84	5	>20000		1
94	12	89	5	360	87	3
95****	220	77	3	>13000		5
96	1,1	85	3	11	93	4
97	14	86	3	140	93	4
98	50	97	3	440	95	3
99	2,8	99	4	5,4	91	2
100				7,6	99	1
101				19	74	1
102	600	86	4			

*Được thử nghiệm dưới dạng muối amoni và trifloaxetat

**Được thử nghiệm dưới dạng muối amoni và amoni và 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini (Tris), và axit tự do

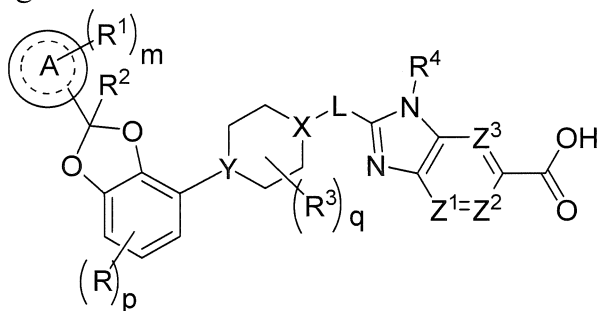
***Được thử nghiệm dưới dạng muối amoni và axit tự do

****Được thử nghiệm dưới dạng muối format và axit tự do

Tất cả các patent, đơn patent và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ vào đây để tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R là F, Cl, hoặc -CN;

p bằng 0 hoặc 1;

Nhân A là phenyl hoặc heteroaryl 6 cạnh;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl, hoặc -OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F;

R² là H hoặc -C₁₋₃alkyl, trong đó alkyl được thế bằng 0 đến 1 OH;

mỗi R³ độc lập là F, -OH, -CN, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl, hoặc -C₃₋₄xycloalkyl, hoặc 2 R³ có thể cùng nhau vòng hóa để tạo thành -C₃₋₄spiroxycloalkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl, xycloalkyl, hoặc spiroxycloalkyl có thể được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 3 nguyên tử F và bằng 0 đến 1 -OH;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

X-L là N-CH₂, CHCH₂, hoặc xyclopropyl;

Y là CH hoặc N;

R⁴ là -C₁₋₃alkyl, -C₀₋₃alkylen-C₃₋₆xycloalkyl, -C₀₋₃alkylen-R⁵, hoặc -C₁₋₃alkylen-R⁶, trong đó alkyl này có thể được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ 0 đến 3 nguyên tử F và 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ -C₀₋₁alkylen-CN, -C₀₋₁alkylen-OR⁰, -SO₂-N(R^N)₂, -C(O)-N(R^N)₂, -N(C=O)(R^N), và

-N(R^N)₂, và

trong đó alkylen và xycloalkyl này có thể độc lập được thế ở dạng hóa trị cho phép bằng 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ 0 đến 2 nguyên tử F và 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-C_{0-1}alkylen-CN$, $-C_{0-1}alkylen-OR^O$, và $-N(R^N)_2$;

R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 1 oxo ($=O$),

0 đến 1 $-CN$,

0 đến 2 nguyên tử F, và

0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-C_{1-3}alkyl$ và $-OC_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl của $C_{1-3}alkyl$ và $OC_{1-3}alkyl$ có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 $-CN$, và

0 đến 1 $-OR^O$;

R^6 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 2 halogen,

0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-OR^O$ và $-N(R^N)_2$, và

0 đến 2 $-C_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl này có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-OR^O$;

mỗi R^O độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$, trong đó $C_{1-3}alkyl$ có thể được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F;

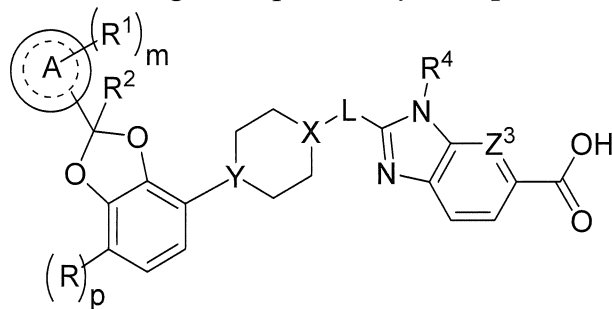
mỗi R^N độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

mỗi Z^1 , Z^2 , và Z^3 là $-CR^Z$, hoặc

một trong số Z^1 , Z^2 , và Z^3 là N và hai gốc còn lại là $-CR^Z$; và

mỗi R^Z độc lập là H, F, Cl, hoặc $-CH_3$.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R là F;

p bằng 0 hoặc 1;

Nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl, hoặc -OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử F;

R² là H hoặc CH₃;

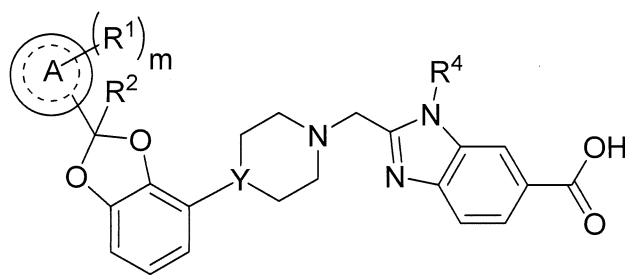
X-L là N-CH₂, hoặc xyclopropyl;

Y là CH hoặc N;

Z³ là -CR^Z hoặc N; và

R^Z là H, F, Cl, hoặc -CH₃.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức III:



III

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Nhân A là phenyl hoặc pyridinyl;

m là 0, 1, hoặc 2;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ F, Cl, hoặc -CN;

R² là H hoặc CH₃; và

Y là CH hoặc N.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_4 là $-\text{CH}_2-\text{R}^5$, trong đó R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 5 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 2 nguyên tử F, và

0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-\text{OCH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó R_4 là $-\text{CH}_2-\text{R}^6$, trong đó R^6 là heteroaryl 5 cạnh, trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế ở dạng hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 2 halogen, trong đó halogen độc lập được chọn từ F và Cl,

0 đến 1 $-\text{OCH}_3$, và

0 đến 1 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là H, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:

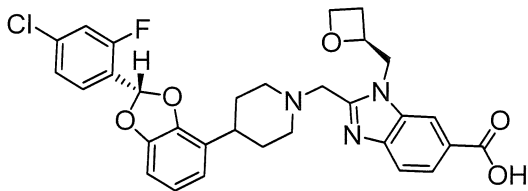
Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó, trong đó muối này là muối tris.

10. Hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, dưới dạng axit tự do.

11. Hợp chất là:



hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R² là CH₃, hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

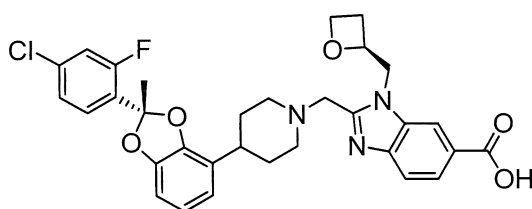
Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic,
hoặc muối được dụng, trong đó muối này là muối tris.

16. Hợp chất là axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic,
dưới dạng axit tự do.

17. Hợp chất là:



hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2S)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dùng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

Axit 2-({4-[(2R)-2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2R)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2R)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dùng của nó.

20. Hợp chất là:

Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2S)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2R)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic,

dưới dạng axit tự do.

21. Hợp chất là:

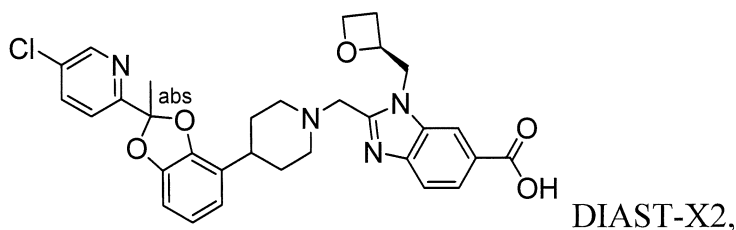
Axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

Axit 2-({4-[(2S)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

Axit 2-({4-[(2R)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc muối được dùng của nó, trong đó muối này là muối tris.

22. Hợp chất là axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic,

DIAST-X2:



hoặc muối được dụng của nó.

23. Dạng tinh thể (Dạng I) của muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini khan của axit 2-({4-[(2S)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (bức xạ $\text{CuK}\alpha$) bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

24. Dạng tinh thể theo điểm 23 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, ít nhất ba đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

25. Dạng tinh thể theo điểm 23 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, ít nhất bốn đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

26. Dạng tinh thể theo điểm 23 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, ít nhất năm đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

27. Dạng tinh thể theo điểm 23 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$ và $7,3 \pm 0,2^\circ$.

28. Dạng tinh thể theo điểm 23 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; và $14,7 \pm 0,2^\circ$.

29. Dạng tinh thể theo điểm 27 hoặc 28, trong đó phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột còn bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , được chọn từ ở $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

30. Dạng tinh thể theo điểm 29 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

31. Dạng tinh thể theo điểm 30 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; và $16,9 \pm 0,2^\circ$.

32. Dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 23 đến 31 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột chủ yếu như được thể hiện trên Fig. 1.

33. Dạng tinh thể (Dạng A) của muối 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymetyl)propan-2-amini khan của axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic,

DIAST-X2 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (bức xạ $\text{CuK}\alpha$) bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

34. Dạng tinh thể theo điểm 33 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , được chọn từ ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

35. Dạng tinh thể theo điểm 33 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh đặc trưng, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$ và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

36. Dạng tinh thể theo điểm 33 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

37. Dạng tinh thể theo điểm 33 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; và $15,7 \pm 0,2^\circ$.

38. Dạng tinh thể theo điểm 33 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các đỉnh, tính theo 2θ , ở $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; và $17,6 \pm 0,2^\circ$.

39. Dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 38 có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột chủ yếu như được thể hiện trên Fig. 2.

40. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

41. Dược phẩm chứa dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 23 đến 39 và tá dược dược dụng.

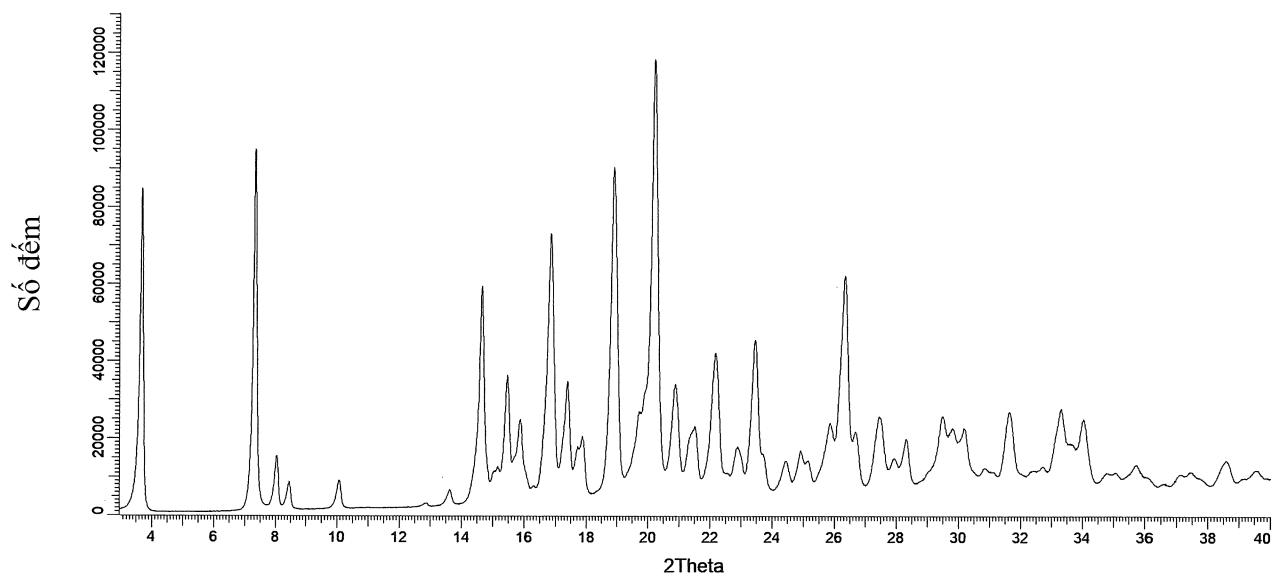
FIG. 1

FIG. 2