



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

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

(11)



1-0038232

(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/497; A61P 3/00; (13) B
C07D 487/04; C07D 405/14; C07D
413/14; C07D 471/04; A61K 31/4427

(21) 1-2019-03760

(22) 01/12/2017

(86) PCT/IB2017/057577 01/12/2017

(87) WO2018/109607 21/06/2018

(30) 62/435,533 16/12/2016 US

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/11/2019 380A

(73) Pfizer Inc. (US)

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America

(72) ASPNES, Gary Erik (US); BAGLEY, Scott W. (US); CURTO, John M. (US);
DOWLING, Matthew S. (US); EDMONDS, David James (GB); FLANAGAN, Mark
E. (US); FUTATSUGI, Kentaro (JP); GRIFFITH, David A. (US); HUARD, Kim
(CA); INGLE, Gajendra (IN); JIAO, Wenhua (US); LIMBERAKIS, Chris (US);
MATHIOWETZ, Alan M. (US); PIOTROWSKI, David W. (US); RUGGERI, Roger
B. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ PEPTIT GIỐNG GLUCAGON-1 (GLP-1) VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất axit 6-carboxylic của benzimidazol và 4-aza-, 5-aza-, 7-aza-, và 4,7-diaza-benzimidazol làm các chất chủ vận GLP-1R, quy trình điều chế các hợp chất này, và các phương pháp bao gồm bước cho động vật có vú cần dùng sử dụng các 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, đây là các tế bào duy nhất trong cơ thể tạo ra hormon insulin điều hoà 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 giống glucagon-1 (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, gây ra sự tăng cân và thường gây ra chứng giảm đường 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 lipit 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 đồng vận chuyển chất vận chuyển 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 được lý thường kém hiệu lực và đi kèm với các tác

dụng phụ. Do đó, có nhu cầu rõ ràng về cách can thiệp được 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 tiêu hóa 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 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

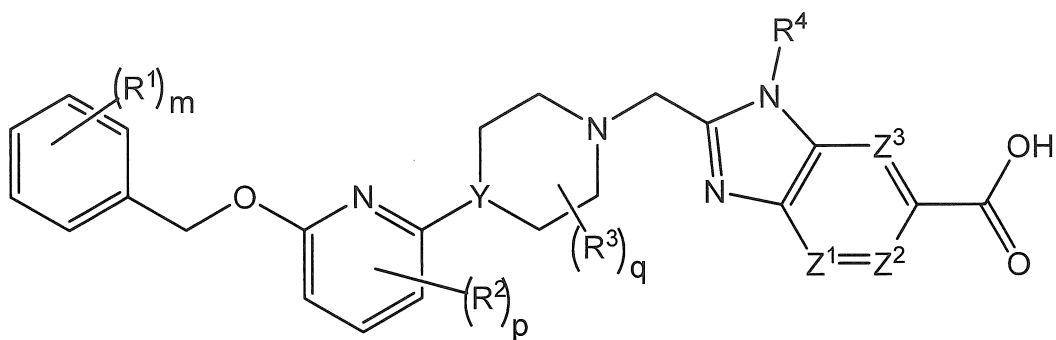
làm trì hoãn sự hấp thu thức ăn. Ở người bị T2DM, sự tăng GLP-1 thông thường sau khi ăn không xuất hiện hoặc bị giảm Vilsboll T, et al. Diabetes. 2001. 50; 609-613).

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 dược 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 có 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 sáng chế

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



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

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

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi R^2 độc lập là F, Cl, hoặc $-\text{CN}$;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^3 độc lập là F, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-3}alkyl$, $-OC_{1-3}alkyl$, hoặc $-C_{3-4}xycloalkyl$, hoặc 2 R^3 có thể cùng nhau vòng hóa tạo ra $-C_{3-4}spiroxycloalkyl$, trong đó alkyl của $C_{1-3}alkyl$ và $OC_{1-3}alkyl$, $xycloalkyl$, hoặc $spiroxycloalkyl$ có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 0 đến 3 nguyên tử F và bằng từ 0 đến 1 $-OH$;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

Y là CH hoặc N;

R^4 là $-C_{1-3}alkyl$, $-C_{0-3}alkylen-C_{3-6}xycloalkyl$, $-C_{0-3}alkylen-R^5$, hoặc $-C_{1-3}alkylen-R^6$, trong đó alkyl này có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 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 $-C_{0-1}alkylen-CN$, $-C_{0-1}alkylen-OR^0$, và $-N(R^N)_2$, và

trong đó alkylen và xycloalkyl này có thể độc lập được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 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 $-C_{0-1}alkylen-CN$, $-C_{0-1}alkylen-OR^0$, 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 nếu 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 nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 $-CN$, và

0 đến 1 $-OR^0$;

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

0 đến 2 halogen,

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

0 đến 2 $-C_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu 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 từ 0 đến 3 nguyên tử F;

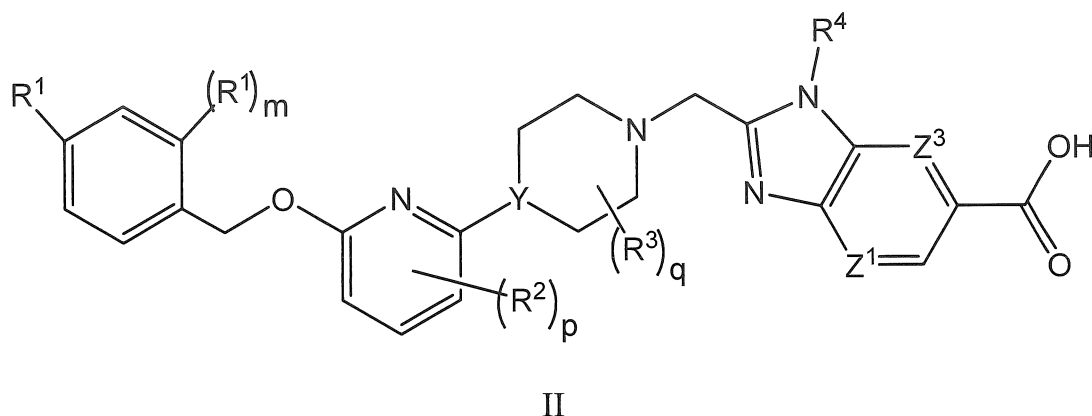
mỗi R^N độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

Z^1 là CH hoặc N;

mỗi Z^2 và Z^3 độc lập là $-CR^Z$ hoặc N, với điều kiện là nếu Z^1 hoặc Z^3 là N thì Z^2 là $-CR^Z$; và

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

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

m bằng 0 hoặc 1;

R^2 là F;

p bằng 0, hoặc 1; và

q bằng 0 hoặc 1.

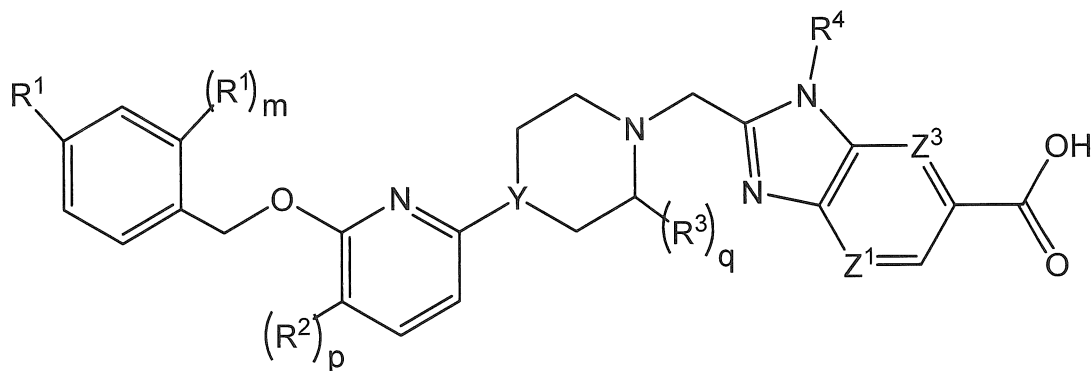
Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I hoặc II, trong đó

m bằng 0 hoặc 1;

q bằng 0 hoặc 1; và

R^3 là $-F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, isopropyl, hoặc xyclopropyl, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức III:



III

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

m bằng 0 hoặc 1;

R^2 là F ;

p bằng 0, hoặc 1;

R^3 là $-C_{1-2}alkyl$, trong đó $-C_{1-2}alkyl$ có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 0 đến 3 nguyên tử F ; và

q bằng 0 hoặc 1.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó mỗi R^1 độc lập là F , Cl , $-CN$, $-CH_3$, hoặc $-CF_3$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó

R^3 là $-CH_3$;

q bằng 0 hoặc 1; và

R^4 là $-CH_2CH_2OCH_3$, $C_{1-3}alkylen-R^5$, hoặc $C_{1-3}alkylen-R^6$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó

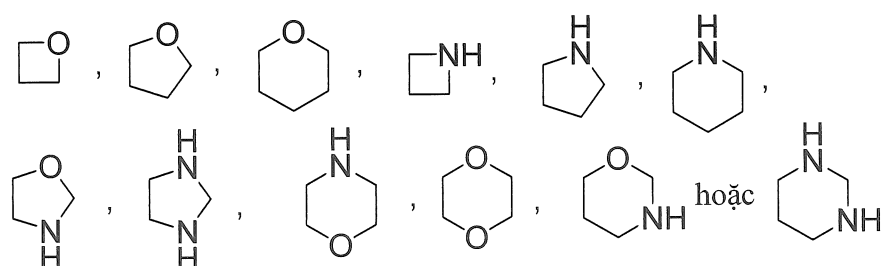
R_4 là $-\text{CH}_2\text{-R}^5$, trong đó R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 5 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

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 chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroxycloalkyl là



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

0 đến 1 oxo (O=),

0 đến 1 $-\text{CN}$,

0 đến 2 nguyên tử F, và

0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ và $-\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó alkyl của $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ và $\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$ có thể độc lập được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

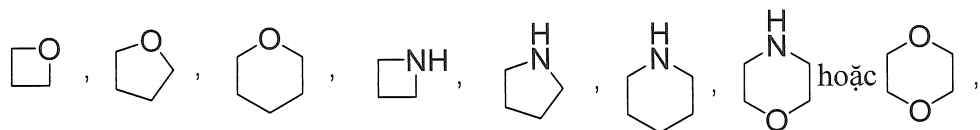
0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 $-\text{CN}$, và

0 đến 1 $-\text{OR}^0$,

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroxycloalkyl là



trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế nếu 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

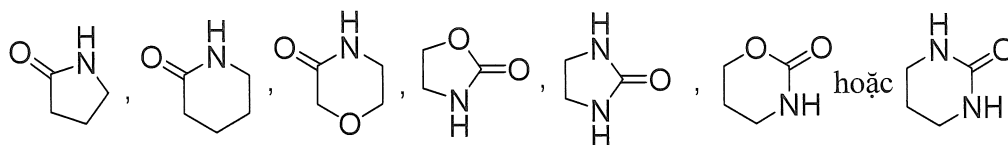
0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ –C₁₋₃alkyl và –OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 –CN, và

0 đến 1 –OR⁰, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroxycloalkyl là



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

–CN,

nguyên tử F, và

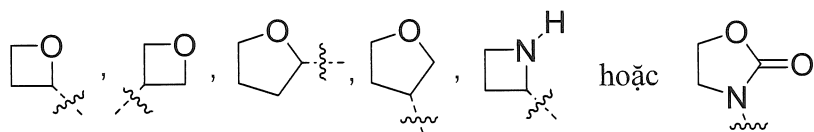
0 đến 1 phần tử thế độc lập được chọn từ –C₁₋₃alkyl và –OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 –CN, và

0 đến 1 –OR⁰, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroxycloalkyl là



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

–CN,

nguyên tử F, và

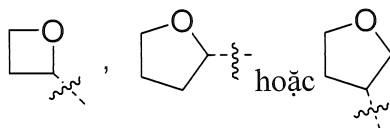
0 đến 1 phần tử thế độc lập được chọn từ –C₁₋₃alkyl và –OC₁₋₃alkyl, trong đó alkyl của C₁₋₃alkyl và OC₁₋₃alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép bằng:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 –CN, hoặc

0 đến 1 –OR^O, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroxycloalkyl là



và trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng 0 đến 1 methyl, trong đó methyl này có thể được thế bằng từ 0 đến 3 nguyên tử F, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất độc lập được chọn từ một hoặc tổ hợp bất kỳ trong số các hợp chất dưới đây:

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[4-(6-{[(4-xyano-2-flophenyl)(methyl-d2)]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic; hoặc

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến hợp chất mà là axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến hợp chất mà là axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến hợp chất mà là axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác là muối tris của axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic.

Phương án khác là axit tự do của axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic.

Phương án khác đề cập đến hợp chất mà là axit 2-{[4-(6-{[(4-xyano-2-flophenyl)(metyl-d₂)]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến hợp chất mà là axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, 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 nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

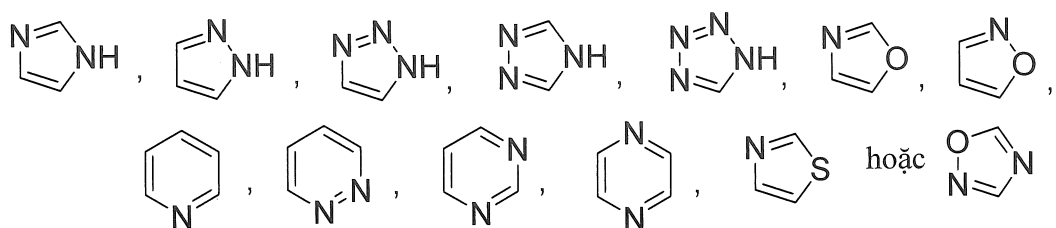
0 đến 2 halogen, trong đó halogen độc lập được chọn từ F và Cl,

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 chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroaryl là



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

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

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

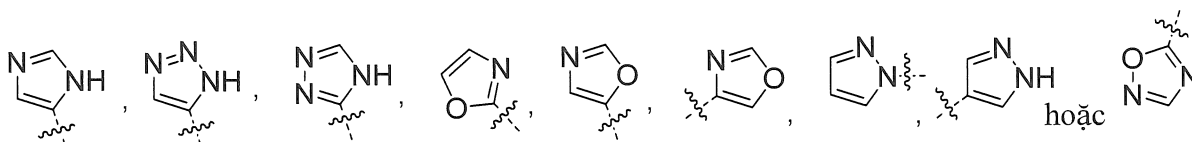
0 đến 2 $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-\text{OR}^0$;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroaryl là



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

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

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

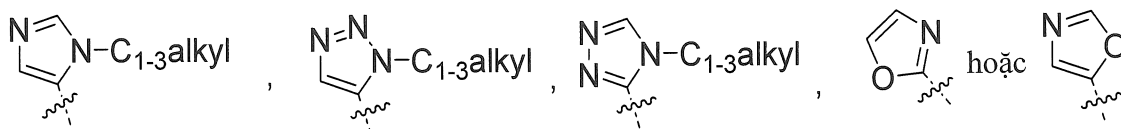
0 đến 2 $-C_{1-3}alkyl$, trong đó alkyl có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-OR^O$;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó heteroaryl là



trong đó $C_{1-3} alkyl$ trên heteroaryl này có thể được thế bằng 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép, ví dụ, thay thế hydro, độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-OR^O$;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất độc lập được chọn từ một hoặc tổ hợp bất kỳ của các hợp chất dưới đây:

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oxazol-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metyl-piperazin-1-yl)metyl}-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic; hoặc

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất độc lập được chọn từ một hoặc tổ hợp bất kỳ trong số các hợp chất dưới đây:

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất độc lập được chọn từ một hoặc tổ hợp bất kỳ trong số các hợp chất dưới đây:

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-flo-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-flo-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metoxycyclobutyl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó mỗi Z^1 , Z^2 , và Z^3 là CR^Z , hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó R^Z là H, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó mỗi Z^1 , Z^2 , và Z^3 là CH, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó p bằng 0 hoặc 1; và R^2 là F.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó R^3 là $-CH_3$, hoặc $-CF_3$; và q bằng 1, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó mỗi R^1 độc lập là F, Cl, hoặc $-CN$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó R_4 là $-CH_2-R^5$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó R_4 là $-\text{CH}_2-\text{R}^6$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến các hợp chất trong số các phương án khác ở đây, ví dụ, các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, trong đó hợp chất này là axit tự do.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, hoặc III, hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, trộn lẫn với ít nhất một tá được dụng.

Sáng chế còn bao gồm các phương án dưới đây:

hợp chất có công thức I, II, hoặc III, hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, để sử dụng làm thuốc;

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

phương pháp điều trị bệnh mà chất chủ vận GLP-1R được chỉ định, ở đối tượng cần phòng ngừa và/hoặc điều trị, bao gồm bước cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, II, hoặc III, hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây;

sử dụng hợp chất có công thức I, II, hoặc III, hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất chủ vận GLP-1R được chỉ định;

hợp chất có công thức I, II, hoặc III, hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, để

sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất chủ vận GLP-1R được chỉ định; hoặc

được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất chủ vận GLP-1R được chỉ định, chứa hợp chất có công thức I, II, hoặc III, hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Tất cả các ví dụ hoặc các muối được dụng của chúng có thể được yêu cầu bảo hộ riêng rẽ hoặc được nhóm với nhau theo tổ hợp bất kỳ với một số bất kỳ phương án và tất cả các phương án được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức I, II hoặc III 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, hoặc III, 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 để điều trị 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 võng 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 kìm 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 quỵ, đột quỵ xuất huyết não, đột quỵ 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 chi tiết sáng chế

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này là như sau:

Thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây để chỉ nhóm hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức $-C_nH_{(2n+1)}$. Ví dụ không giới hạn bao gồm methyl, ethyl, propyl, butyl, 2-methyl-propyl, 1,1-dimethyletyl, pentyl và hexyl.

Thuật ngữ "alkylen", được sử dụng ở đây để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai có công thức $-C_nH_{2n}-$. Ví dụ không giới hạn bao gồm etylen, và propylen.

Thuật ngữ "xycloalkyl", được sử dụng ở đây để chỉ nhóm hydrocarbon vòng, hóa trị một 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", được dùng ở đây để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl", được dùng ở đây để chỉ nhóm xycloalkyl trong đó một hoặc nhiều nhóm metylen ($-CH_2-$) trong vòng được thay thế bằng nhóm được chọn từ -O-, -S- hoặc nitơ, trong đó nitơ này có thể cung cấp điểm gắn kết hoặc có thể được thế nếu được đề xuất trong mỗi phương án. Khi nitơ cung cấp điểm gắn kết, hình vẽ cấu trúc của heteroxycloalkyl sẽ có hydro trên nitơ đó. Thông thường, heteroxycloalkyl có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ oxo, $-CN$, halogen, alkyl và $-Oalkyl$ và alkyl này có thể được thế tiếp. Lưu ý rằng nếu không có sự thế, thì heteroxycloalkyl là không được thế.

Thuật ngữ "heteroaryl", được dùng ở đây để chỉ hydrocarbon thơm một vòng có từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon trên vòng đã được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl như vậy có thể được gắn kết thông qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc, nếu hóa trị cho phép, thông qua nguyên tử nitơ trên vòng. Thông thường, heteroaryl có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế nếu 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 có thể được thế tiếp. Lưu ý rằng nếu không có sự thế thì heteroaryl là không được thế.

Nhiệt độ trong phòng: RT.

Metanol: MeOH.

Etanol: EtOH.

Isopropanol: iPrOH.

Etyl axetat: EtOAc.

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: Et₃N.

N,N-diisopropyletyl amin: DIPEA.

Kali cacbonat: K₂CO₃.

Dimetyl formamit: DMF.

Dimetyl axetamit: DMAc.

Dimetyl sulfoxit: DMSO.

N-Metyl-2-pyrolidinon: NMP.

Natri hydrua: NaH.

Axit trifloaxetic: TFA.

Anhydrit trifloaxetic: TFAA.

Anhydrit axetic: Ac₂O.

Diclometan: DCM.

1,2-Dicloetan: DCE.

Axit clohydric: HCl.

1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en: DBU.

Phức chất boran-dimetylsulfua: BH₃-DMS.

Phức chất boran-tetrahydrofuran: BH₃-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-Metylpolidinon: NMP.

Sắc ký lớp mỏng: TLC.

Sắc ký lỏng siêu tới hạn: SFC.

4-(Dimetylamino)pyridin: DMAP.

Tert-Butyloxycarbonyl: Boc.

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

Ete dầu mỏ: 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: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (Nuclear magnetic resonance - NMR) trong tất cả các trường hợp là phù hợp với các cấu trúc được đề xuất. Chuyển dịch hóa học đặc trưng (δ) được đưa ra theo đơn vị phần triệu so với tín hiệu proton dư trong dung môi đơteri hóa (CHCl_3 ở 7,27 ppm; CD_2HOD ở 3,31 ppm; MeCN ở 1,94 ppm; DMSO ở 2,50 ppm) và được báo cáo bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường để chỉ rõ các đỉnh chính: ví dụ s, đơn; d, đôi; t, ba; q, tư; m, đa; br, rộng. Phổ ^1H NMR thu được với trường lực 400 hoặc 600 MHz nếu không được nêu rõ theo giá trị khác.

Như được sử dụng ở đây, đường gợn sóng, “” biểu thị 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 ChemBioDraw Ultra, Version 13.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts) hoặc ACD/Labs, Version 12 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario). Quy ước đặt tên theo ChemBioDraw Ultra, Version 13.0 và ACD/Labs, Version 12 đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ và quy ước đặt tên theo ChemBioDraw Ultra, Version 13.0 và ACD/Labs, Version 12 được cho là 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 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, bicarbonat/carbonat, 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 biệt, 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 biệt là các hydrat trong đó các phân tử nước được tách khỏi tiếp xúc trực tiếp với nhau bằng sự can 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 lượng 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, sự không tỷ lượng sẽ là bình thường.

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 lượng hoặc không tỷ lượng. 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 -COO-Na^+ , -COO-K^+ , hoặc $\text{-SO}_3\text{-Na}^+$) hoặc không ion (như $\text{-N-N}^+(\text{CH}_3)_3$). 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 hỗn 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 hỗn biến’). Có thể có hiện tượng hỗn 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 hỗn 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 hỗn 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-lysine) hoặc raxemic (ví dụ dl-tartrat hoặc dl-arginine).

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, có thể cho chất triệt quang (hoặc tiền chất của chất triệt quang) phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp hợp chất có công thức I chứa gốc axit hoặc bazơ, bazơ hoặc axit như 1-phenyletylamin hoặc axit tartaric. Hỗn hợp không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất 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. 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 hydrocarbon, 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% dietylamin. 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 (*Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns*), 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 triệt quang hoặc khối kết, 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 racemat 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 hồ biến đơn nhưng toàn bộ các dạng hồ 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 dụng 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 dùng 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 D₂O, d₆-axeton, d₆-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, carbonat, 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 carbonyl trong hợp chất có công thức I; hoặc (e) methyl, 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 $\text{tBuC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-}$);

(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 methylcarbonyl) 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 methyl, 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 là 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 dược lý khác cũng có thể có mặt. Như được sử dụng ở đây, “chất mang dược 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 đậm 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 đậm, 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 đậm 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 cồn ngọt được dùng chứa các chất pha loãng trở 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, glyxerin, 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 cấy 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 suất 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 suất, 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 xyclodextrin.

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 Decker, 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.

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, glyclopyramid, 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 lomeglitazon), chất ức chế chất vận chuyển liên kết natri-glucoza 2 (sodium-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 glucoza (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 receptor type 2 - NPYR2), chất đối kháng NPYR1 hoặc NPYR5, chất đối kháng thụ thể cannabinoid typ 1 (cannabinoid receptor 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 receptor - 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, benzphetamin, 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 với 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 oxidaza 2 (lysyl oxidase 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.

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 metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit khối lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các Ig; 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, manozơ, hoặc dextrin; các chất chelat hóa như EDTA; các đường như sucroza, manitol, trehaloza 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 TWEENTM, PLURONIC^{STM} 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 bộc 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 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 tự giọt hoặc bằng cách trùng hợp bề mặt chung, ví dụ, lần lượt, các vi nang hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin và các vi nang poly-(metylmetylacrylat), 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, hoặc III, 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-metylacrylat), 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 isobutytrat, 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, lecithin 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 dùng, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm dạng lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dùng 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 dùng 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 dung 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.

Các bộ kit

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các bộ kit chứa hợp chất có công thức I, II, hoặc III hoặc các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, hoặc III 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, hoặc III, 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, hoặc III, 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, hoặc III, có thể được điều chế bằng các phương pháp chung và các phương pháp cụ thể được mô tả dưới đây, sử dụng kiến thức tổng quát chung của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp. Kiến thức tổng quát chung như vậy có thể được thấy trong các sách tham khảo chuẩn như *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley and Sons; và *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (xuất bản bởi Wiley-Interscience). Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng ở đây là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này.

Để điều chế các hợp chất có công thức I, II, hoặc III, cần lưu ý là một số phương pháp điều chế được mô tả ở đây có thể yêu cầu sự bảo vệ nhóm chức ở xa (ví dụ, amin bậc một, amin bậc hai, carboxyl trong các tiền chất công thức I). Nhu cầu đối với sự bảo vệ như vậy sẽ thay đổi tùy thuộc vào bản chất của nhóm chức ở xa và điều kiện của phương pháp điều chế. Nhu cầu đối với sự bảo vệ như vậy dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc sử dụng các phương pháp bảo vệ/khử bảo vệ như vậy cũng sẽ nằm trong tầm hiểu biết của người có hiểu biết trung bình 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 một hoặc axit carboxylic mà có thể can thiệp vào các phản ứng ở các vị trí khác của phân tử nếu để chúng không được bảo vệ. Do đó, các nhóm chức như vậy có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà có thể được loại bỏ trong bước tiếp theo. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho việc bảo vệ amin và axit carboxylic bao gồm các nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong tổng hợp peptit (như N-t-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), và 9-florenylmetylenoxycarbonyl (Fmoc) đối với các amin và các este alkyl hoặc benzyl thấp hơn đối với các axit carboxylic) mà thường không có hoạt tính 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 nhóm chức khác trong các hợp chất có công thức I.

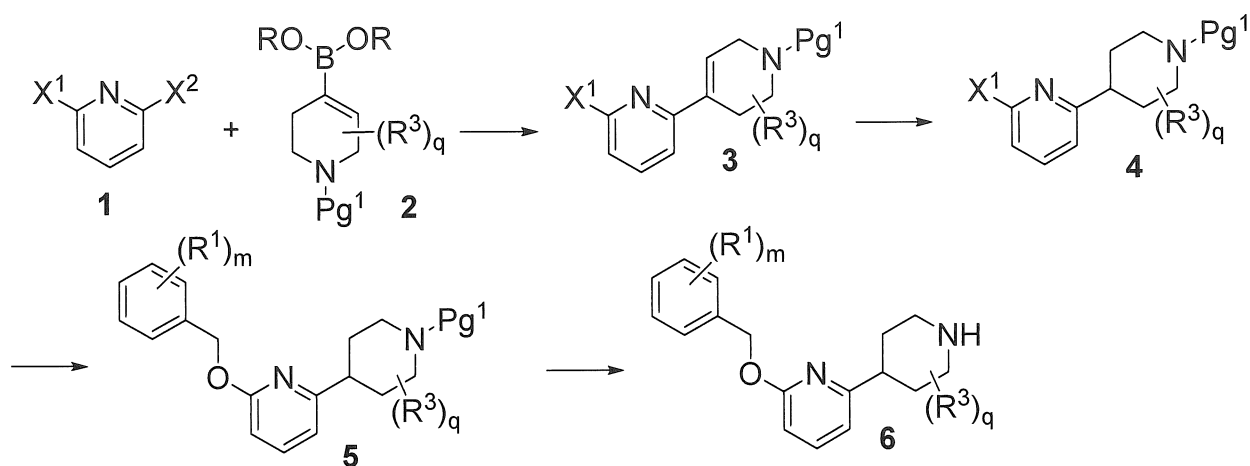
Các sơ đồ được mô tả dưới đây được dự tính để cung cấp phần mô tả chung về phương pháp được áp dụng trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng với ký hiệu hóa học lập thể là (R) hoặc (S). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng tất cả các biến đổi tổng hợp có thể được thực hiện theo cách tương tự bất kể vật liệu là được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh hay là hợp chất triệt quang. Hơn nữa, việc phân giải thành vật liệu hoạt tính quang học mong muốn có thể diễn ra ở thời điểm mong muốn bất kỳ trong trình tự điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết rõ như được mô tả ở đây và trong tài liệu hóa học tham khảo.

Trong các sơ đồ dưới đây, các tham biến Y, Z¹, Z², Z³, R¹, R², R³, R⁴, m, p, và q là như được mô tả ở đây đối với các hợp chất có công thức I, II, hoặc III trừ khi có lưu ý khác. 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 bất kỳ khác mà có thể được thay thế bằng amin hoặc được sử dụng trong phản ứng kết hợp qua trung gian kim loại. X⁴ cũng có thể là axit carboxylic được bảo vệ (tức là, este). Nếu nhóm bảo vệ được xác định là Pg¹, thì nó có thể là nhóm bảo vệ alkyl amin như benzyl, benzhydryl, hoặc nhóm tương tự; nhóm bảo vệ carbamat như Boc, Cbz, hoặc nhóm tương tự; hoặc nhóm bảo vệ amit như trifloaxetamit. Nếu nhóm bảo vệ được xác định là Pg² thì nó có thể là nhóm bảo vệ axit như metyl, etyl, benzyl, t-butyl hoặc nhóm tương tự. R^{4a} là C₁₋₂alkyl, C₀₋₂alkylen-C₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₂alkylen-R⁵, hoặc C₁₋₂alkylen-R⁶, trong đó alkyl, alkylen, hoặc cycloalkyl có thể độc lập được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 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.

Pyridin được thế có công thức 6 có thể được điều chế như được bàn luận trong Sơ đồ 1. 2,6-Dihalopyridin (công thức 1, được tổng hợp hoặc được mua trên thị trường) có thể được cho phản ứng với axit boronic được thế hoặc este boronat (công thức 2) với sự có mặt của chất xúc tác paladi và phức chất phối tử theo cách thức của phản ứng Suzuki (Maluenda và Navarro, *Molecules*, 2015, 20, 7528-7557) để tạo ra các hợp chất có công thức chung 3. Để đạt được kết quả tốt nhất trong phản ứng Suzuki, X² halogen tốt hơn là Cl, Br hoặc I. Phản ứng khử olefin để tạo ra các hợp chất có công thức chung 4 sẽ được thực hiện trong khí quyển hydro (15-100 psi H₂) trong dung môi rượu như MeOH hoặc EtOH hoặc cách khác là dung môi hữu cơ không proton như EtOAc hoặc THF với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi trên cacbon, Pd(OH)₂ trên cacbon (chất xúc tác Pearlman) hoặc PtO₂ (chất xúc tác Adams). Cách khác, phản ứng khử có thể được thực hiện bằng các phương pháp khác đã được người hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến sử dụng các chất phản ứng như triethyl silan hoặc các silan khác, trong chất xúc tác axit hoặc kim loại, hoặc các chất khử kim loại, như magie hoặc các chất tương tự. Cách khác, olefin có thể được tạo nhóm chức bằng các phương pháp đã được người hiểu biết trong lĩnh vực này biết rõ để đưa vào các nhóm R³. Ví dụ, olefin có thể được hydroborat hóa để

tạo ra rượu mà có thể được alkyl hóa hoặc chuyển hóa thêm thành nitril, F hoặc nhóm alkyl. Sự chuyển hóa thành các hợp chất có công thức chung 5 có thể được thực hiện bằng cách thức như kết hợp C-O Buchwald-Hartwig (Lundgren và Stradiotto, *Aldrich Chimica Acta*, 2012, 45, 59-65) giữa các hợp chất có công thức chung 4 và rượu benzylic được thể thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi hoặc đồng và phức chất phối tử. X^1 halogen được ưu tiên là Cl. Các phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 110°C trong dung môi hữu cơ không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan và PhCH₃ với bazơ bổ sung như Cs₂CO₃, LiHMDS hoặc NaOtBu. Cách khác, phản ứng của hợp chất có công thức 4 với rượu benzylic được thể thích hợp trong dung môi không proton như DMF hoặc THF với sự có mặt của bazơ mạnh như NaH, KOtBu hoặc LiHMDS có thể tạo ra các hợp chất có công thức chung 5. Các phân tử thể X^1 được ưu tiên cho phản ứng này bao gồm F và Cl hoặc sulfon (ví dụ SO₂Me). Việc loại bỏ Pg¹ có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo để tạo ra các amin có công thức 6.

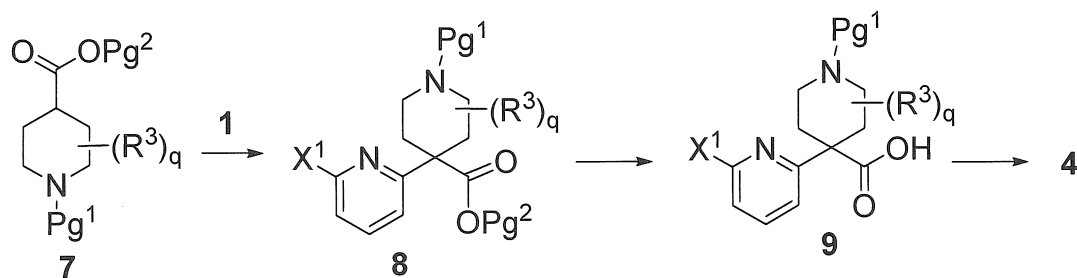
Sơ đồ 1



Cách khác, như được thể hiện trên Sơ đồ 2, este piperidin được thể thích hợp có công thức chung 7 có thể được phản ứng với hợp chất có công thức 1 với sự có mặt của bazơ mạnh như LiHMDS hoặc LDA hoặc bazơ thích hợp khác trong dung môi hữu cơ không proton như THF để tạo ra các hợp chất có công thức chung 8. Để có kết quả tốt nhất trong việc điều chế các hợp chất như hợp chất có công thức 8, X^2 tốt hơn là F hoặc Cl. Việc loại bỏ Pg^2 thông qua việc thủy phân este để tạo ra các axit carboxylic có công thức 9 có thể được thực hiện theo cách truyền thống như dung dịch lithi, natri hoặc kali hydroxit trong dung môi có thể hòa lẫn với nước như MeOH,

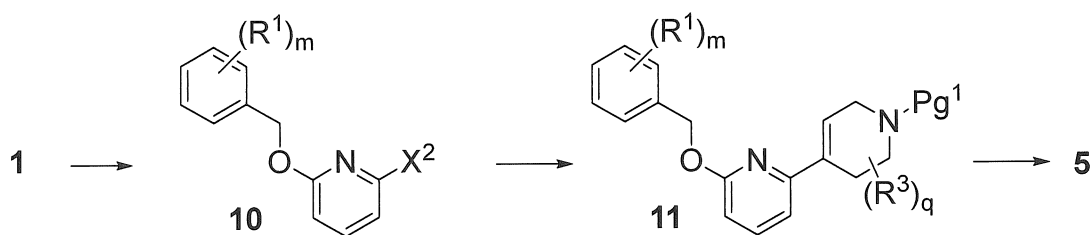
EtOH, THF hoặc các dung môi tương tự. Gia nhiệt axit carboxylic có công thức 9 (60-120°C) trong dung môi thích hợp như DCE hoặc PhCH₃ sẽ dẫn đến phản ứng decarboxyl hóa để tạo ra các hợp chất có công thức chung 4 để sử dụng như được mô tả trong Sơ đồ 1 để thu được các amin có công thức 6.

Sơ đồ 2



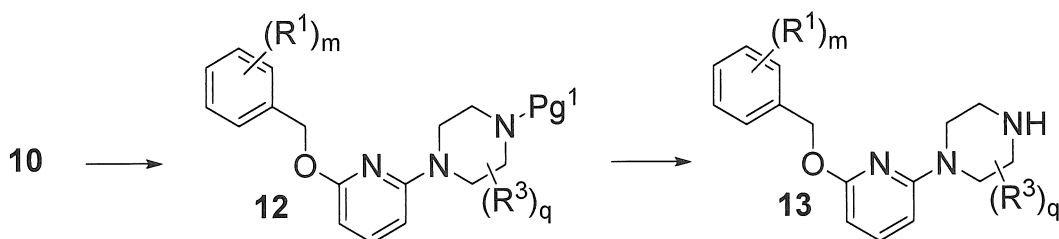
Sơ đồ 3 đề xuất phương pháp khác để điều chế hợp chất có công thức 5. Phản ứng của hợp chất có công thức 1 với rượu benzylic được thể thích hợp trong dung môi không proton như DMF hoặc THF với sự có mặt của bazơ mạnh như NaH, KOtBu hoặc LiHMDS có thể tạo ra hợp chất có công thức chung 10. Các phân tử thế X^1 được ưu tiên đối với phản ứng này bao gồm F và Cl, trong khi các phân tử thế X^2 có thể bao gồm Cl, Br hoặc I. Cách khác, các điều kiện kết hợp C-O Buchwald-Hartwig tương tự như phản ứng điều chế hợp chất có công thức 5 có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức 10 với các phân tử thế X^1 được ưu tiên là Cl, Br hoặc I. Các điều kiện phản ứng Suzuki tương tự như phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung 3 có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức chung 11 từ hợp chất có công thức chung 10. Các phân tử thế X^2 được ưu tiên để sử dụng trong phản ứng kết hợp bao gồm Cl, Br hoặc I. Olefin có thể được khử bằng các phương pháp đã được mô tả trong Sơ đồ 1 để tạo ra các hợp chất có công thức chung 5 mà sau đó được sử dụng để thu được các amin có công thức 6.

Sơ đồ 3



Như được đề xuất trên Sơ đồ 4, sự chuyển hóa hợp chất có công thức 10 thành hợp chất có công thức chung 12 có thể được thực hiện bằng cách thức như phản ứng kết hợp C-N Buchwald-Hartwig giữa hợp chất có công thức chung 10 và piperazin được bảo vệ và được thể thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi hoặc đồng và phức chất phối tử. Các phần tử thế X^2 được ưu tiên để sử dụng trong phản ứng kết hợp này bao gồm Cl, Br hoặc I. Các phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 110°C trong dung môi hữu cơ không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan và PhCH₃ với bazơ bổ sung như Cs₂CO₃, LiHMDS hoặc NaOtBu. Việc loại bỏ Pg^1 có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo để tạo ra amin có công thức 13.

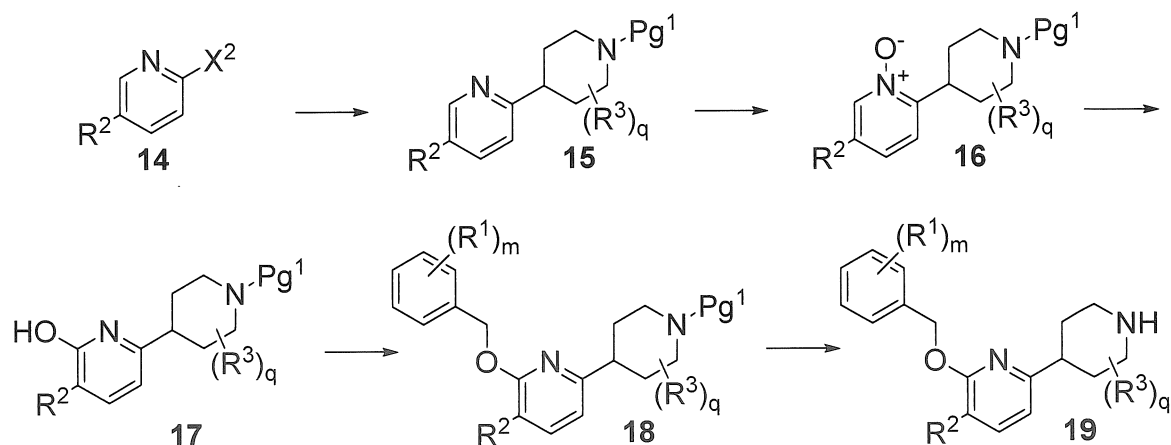
Sơ đồ 4



Các hợp chất có công thức 14 (Sơ đồ 5) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức chung 15 bằng các phương pháp đã được mô tả trong Sơ đồ 1 hoặc Sơ đồ 2. Các phần tử thế X^2 được ưu tiên để sử dụng trong phản ứng kết hợp bao gồm Cl, Br hoặc I. Sự chuyển hóa của các chất trung gian có công thức 15 thành các *N*-oxit tương ứng của chúng có công thức 16 có thể được thực hiện bằng các chất oxy hóa như axit 3-cloperoxybenzoic, Oxone[®] hoặc chất oxy hóa thích hợp khác. Việc sắp xếp lại thành các hợp chất có công thức 17 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với anhydrit axit hữu cơ như Ac₂O hoặc TFAA trong dung môi không proton với bazơ amin hữu cơ thích hợp như Et₃N, DIPEA hoặc bazơ thích hợp khác. Việc điều chế benzyl ete có công thức chung 18 có thể đạt được bằng các phương pháp alkyl

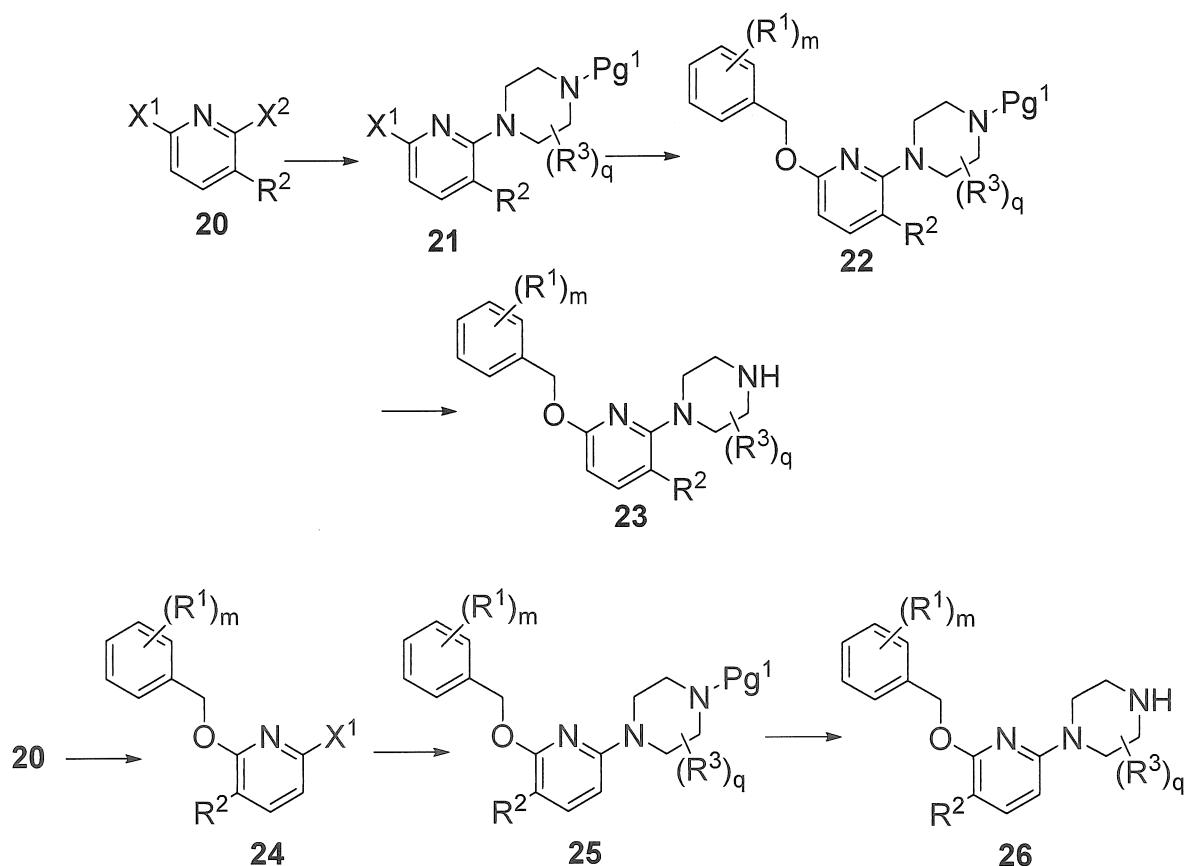
hóa chuẩn với các benzyl bromua được thể thích hợp hoặc bằng các phương thức alkyl hóa Mitsunobu chuẩn (Swamy et al., Chem. Rev. 2009, 109, 2551–2651) với rượu benzylic được thể thích hợp. Việc loại bỏ Pg^1 có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo để tạo ra các amin có công thức 19.

Sơ đồ 5



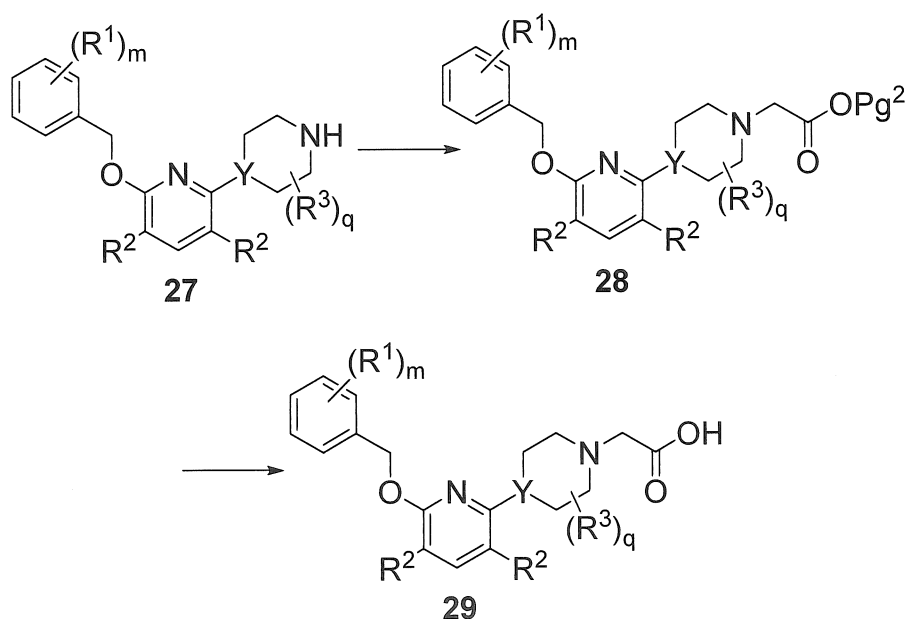
Hợp chất có công thức 20 (Sơ đồ 6) có thể được phản ứng với piperazin được bảo vệ và được thể thích hợp với sự có mặt của bazơ thích hợp như Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH hoặc LiHMDS hoặc bazơ hữu cơ như Et_3N , DIPEA hoặc DBU trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không chỉ giới hạn ở, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP để tạo ra các hợp chất có công thức chung 21. Các phần tử thể X^1 và X^2 được ưu tiên để sử dụng trong phản ứng kết hợp bao gồm F và Cl; F là được ưu tiên nhất. Các benzyl ete có công thức 22 có thể được điều chế tương tự thành các hợp chất có công thức 10 trong Sơ đồ 3. Cách khác, bằng cách thực hiện các bước nêu trên theo thứ tự ngược lại, các hợp chất có công thức chung 25 có thể được điều chế từ hợp chất ban đầu có công thức 20. Việc loại bỏ Pg^1 có thể được thực hiện bằng các phương pháp bất kỳ được mô tả trong tài liệu tham khảo để tạo ra các amin có công thức 23 và 26.

Sơ đồ 6



Các hợp chất amin được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ 1-6, được biểu thị chung là các amin có công thức 27, 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 không proton phân cực như, nhưng không chỉ giới hạn ở, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP để tạo ra các hợp chất có công thức chung 28. Phản ứng thủy phân este chuẩn có thể được thực hiện để tạo ra các axit có công thức 29. Nếu Pg^2 là t-butyl, thì các phương pháp khử 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 các axit có công thức 29.

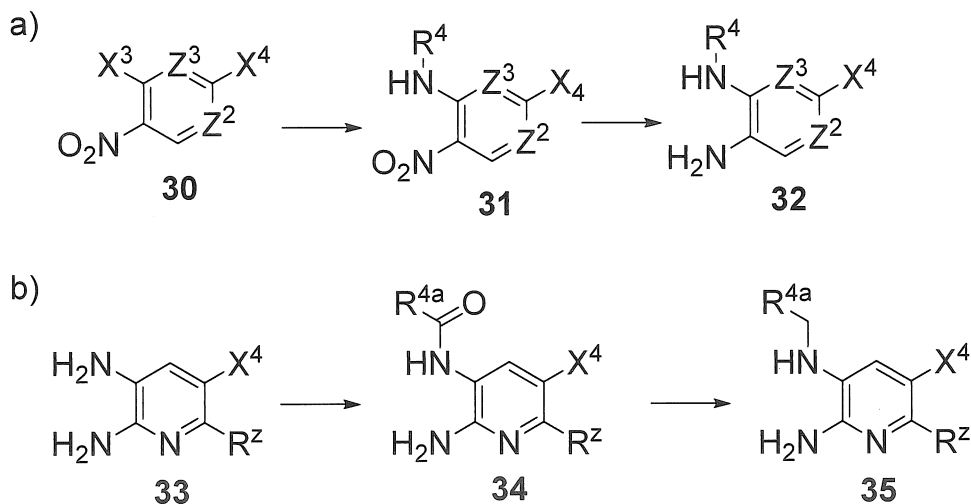
Sơ đồ 7



Các hợp chất có công thức chung 30 (Sơ đồ 8) có thể phản ứng với các amin R^4NH_2 với sự có mặt của bazơ như natri-, kali-, hoặc xesi cacbonat, -bicacbonat, hydroxit, axetat, hoặc bazơ amin hữu cơ như Et_3N , DIPEA, DBU, và các chất tương tự trong dung môi không proton phân cực 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 chúng để tạo ra các hợp chất công thức chung 31. Lưu ý rằng nếu trong một ví dụ, R^4 có tâm đối ảnh được phân giải, thì chất đối ảnh còn lại hoặc hỗn hợp triệt quang của chúng có thể thu được bằng cách chọn lọc hợp chất ban đầu thích hợp. Các phần tử thế X^3 được ưu tiên bao gồm F, Cl, và Br, các nhóm X^4 được ưu tiên bao gồm Cl, Br, $-CO_2-Pg^2$. Sự khử nhóm nitro có thể được thực hiện bằng phản ứng hydro hóa ở áp suất 1-6 atm H_2 với chất xúc tác kim loại như paladi trên cacbon hoặc niken Raney trong dung môi proton như MeOH hoặc EtOH hoặc dung môi không proton như DMF, THF hoặc EtOAc. Cách khác, nhóm nitro có thể được khử bằng sắt, kẽm, $SnCl_2$ hoặc kim loại thích hợp khác trong môi trường axit như dung dịch HCl 1N, AcOH hoặc dung dịch NH_4Cl trong THF để tạo ra các hợp chất có công thức chung 32 (Sơ đồ 8a). Các hợp chất như hợp chất có công thức 33 có thể được axyl hóa bằng các axyl halogenua theo phương pháp chuẩn hoặc bằng các carboxylat theo phương pháp kết hợp amit chuẩn để tạo ra các hợp chất có công thức 34. Phản ứng khử để tạo thành các hợp chất có công thức 35 có thể được thực

hiện trong các điều kiện chuẩn với các chất khử như LAH hoặc $\text{BH}_3\text{-THF}$ hoặc $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (Sơ đồ 8b).

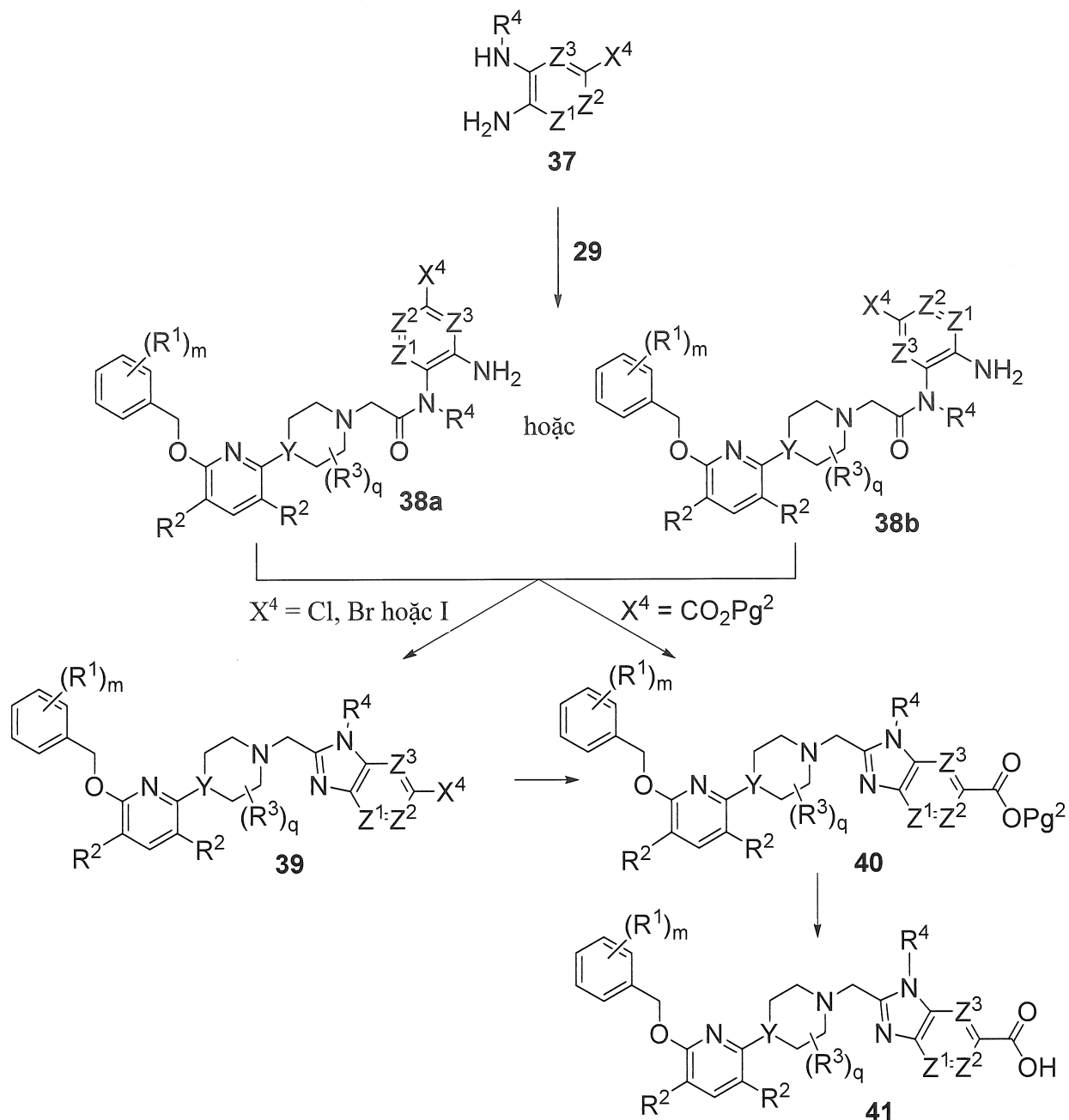
Sơ đồ 8



Các hợp chất diamin có công thức 32 và 35 được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trên các Sơ đồ 8a và 8b, được biểu thị chung là diamin có công thức 37 (Sơ đồ 9), có thể được axyl hóa bằng các axit có công thức chung 29 theo phương pháp kết hợp amit chuẩn để tạo ra các amin có công thức 38 mà sẽ tồn tại dưới dạng hỗn hợp từ 100% hợp chất 38a đến 100% hợp chất 38b. Hỗn hợp các amin có công thức 38 này có thể được vòng hóa để tạo ra các hợp chất có công thức chung 39 bằng nhiều phương pháp. Các amin có công thức 38 có thể được gia nhiệt với chất dehydrat hóa như $\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$ hoặc rượu alkyllic như n-butanol trong điều kiện vi sóng (10-60 phút ở 120-180°C) để tạo ra các hợp chất có công thức 39. Cách khác, hỗn hợp của các hợp chất có công thức 38 có thể được gia nhiệt trong các điều kiện axit như AcOH ở nhiệt độ từ 60 đến 100°C hoặc trong các điều kiện bazơ như trong dung dịch NaOH hoặc KOH trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ từ 60 đến 100°C để tạo ra các hợp chất có công thức 39. Các hợp chất có công thức chung 39 ($\text{X}^4 = \text{Cl}, \text{Br}$ hoặc I) có thể được chuyển hóa thành các este có công thức 40 bằng phản ứng cacbonyl hóa xúc tác bằng paladi dưới khí quyển cacbon monoxit áp suất 15-100 psi ở nhiệt độ từ 20 đến 100°C với rượu thích hợp như MeOH hoặc EtOH hoặc rượu alkyllic khác. Phản ứng thủy phân este có công thức 40 có thể được thực hiện như được mô tả trong Sơ đồ 7 để tạo thành các axit có công thức 41. Đối với các hợp chất có công thức 38 trong đó $\text{X}^4 = \text{CO}_2\text{-Pg}^2$ sự chuyển hóa thành este có công thức 40 diễn ra trong điều kiện tương tự như

đã được mô tả ngoại trừ việc sử dụng phương pháp vòng hóa bazơ trong đó hợp chất có công thức 41 có thể được tách trực tiếp từ hỗn hợp phản ứng. Đối với các hợp chất có công thức 40 trong đó X^4 là CO_2tBu , phản ứng khử bảo vệ thành axit có công thức 41 có thể được thực hiện trong các điều kiện axit được mô tả trong Sơ đồ 7.

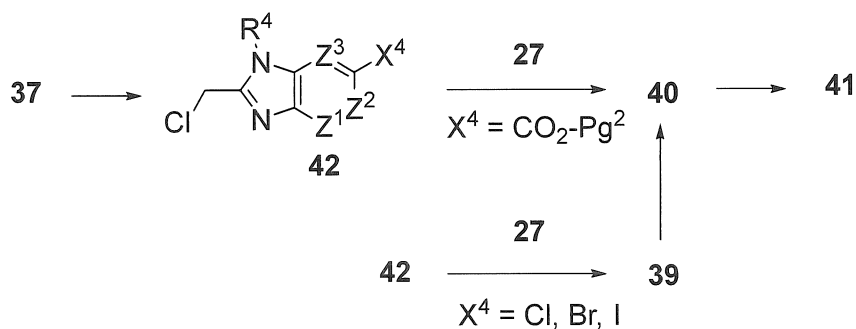
Sơ đồ 9



Ngoài ra, diamin có công thức 37 có thể được chuyển hóa thành 2-clometyl benzimidazol có công thức 42 (Sơ đồ 10) bằng một số phương pháp. Việc xử lý với 2-cloaxetyl clorua trong dung môi không proton như 1,4-dioxan sau đó là gia nhiệt ở nhiệt độ từ 40 đến 100°C trong thời gian 2 đến 18 giờ có thể tạo ra benzimidazol

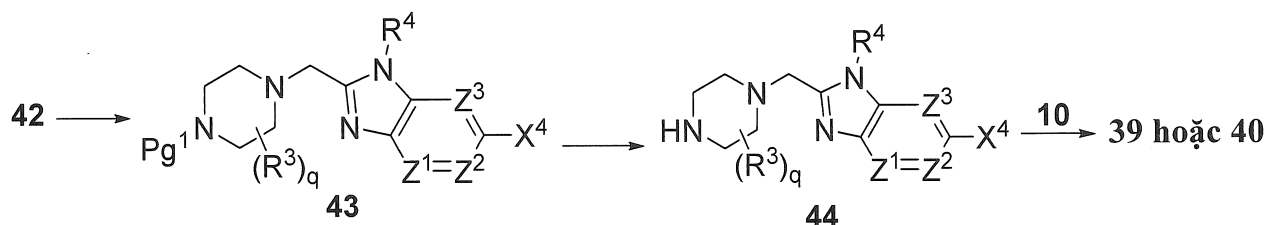
mong muốn có công thức 42 trong đó Z^1 , Z^2 và Z^3 là CH. Trong trường hợp trong đó Z^1 , Z^2 và Z^3 không phải tất cả là CR^Z , thì sau khi xử lý với 2-cloaxetyl clorua trong dung môi không proton như 1,4-dioxan trong 30 phút đến 4 giờ, dung môi được trao đổi với môi trường axit như AcOH hoặc TFA sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 40 đến 100°C trong thời gian 2 đến 18 giờ để tạo ra hợp chất mong muốn có công thức 42. Diamin có công thức 37 cũng có thể được xử lý với anhydrit cloaxetic 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, sau đó gia nhiệt trong thời gian 2 đến 18 giờ ở 60 đến 100°C để tạo ra hợp chất mong muốn có công thức 42. Ngoài ra, diamin có công thức 37 có thể được xử lý với 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 nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 100°C. Cách khác, diamin có công thức 37 có thể được gia nhiệt đến 100 đến 180°C với axit 2-hydroxyaxetic trong dung môi không proton, như nhưng không chỉ giới hạn ở mesitylen, để tạo ra chất trung gian hydroxymetyl. Sự chuyển hóa nhóm hydroxymetyl thành hợp chất clometyl có công thức 42 có thể đạt được bằng các phương pháp chuẩn, bao gồm xử lý với $SOCl_2$ trong dung môi không proton. Các hợp chất có công thức chung 42 có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức 27 với sự có mặt của bazơ như natri-, kali-, hoặc xesi cacbonat, -bicacbonat, NaH hoặc bazơ amin hữu cơ như Et_3N , DIPEA, DBU, và các chất tương tự trong dung môi không proton phân cực, như nhưng không chỉ giới hạn ở THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO hoặc NMP, để tạo ra các hợp chất có công thức 39 ($X^4 = Cl, Br, I$) hoặc các hợp chất có công thức 40 ($X^4 = CO_2-Pg^2$) mà sau đó được sử dụng để thu các hợp chất có công thức 41 bằng các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 9.

Sơ đồ 10

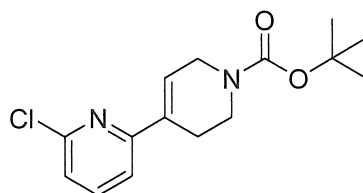


Cách khác, các hợp chất có công thức chung 42 có thể được phản ứng với các piperazin được bảo vệ và được thể thích hợp để tạo ra các hợp chất có công thức 43 (Sơ đồ 11). Việc loại bỏ Pg^1 có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo để tạo ra các amin có công thức 44. Việc chuyển hóa thành các hợp chất có công thức chung 39 ($X^4 = Cl, Br$ hoặc I) hoặc 40 ($X^4 = CO_2-Pg^2$) có thể đạt được bằng cách thức như kết hợp C-N Buchwald-Hartwig giữa các hợp chất có công thức chung 10 và như đã được mô tả trong Sơ đồ 4. Sau đó, các hợp chất có công thức chung 39 hoặc 40 có thể được sử dụng để thu các hợp chất có công thức 41 bằng các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 9.

Sơ đồ 11



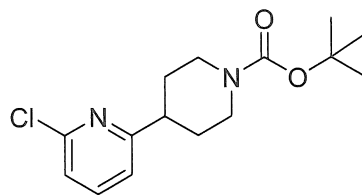
Ví dụ thực hiện sáng chế



Hợp chất trung gian 1

tert-Butyl 6-chloro-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-carboxylat

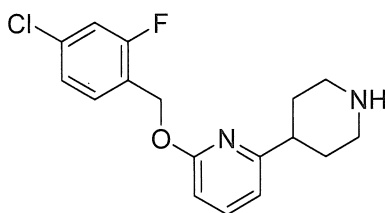
Nạp vào bình phản ứng được lắp bộ ngưng tụ hồi lưu tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,5 g, 4,9 mmol), 2,6-diclopyridin (1,4 g, 9,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,34 g, 0,49 mmol), và xesi cacbonat (3,5 g, 11 mmol). Dung dịch được phun chứa 1,4-dioxan (15 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong khí N₂ (g). Sau 7 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite® với EtOAc (50 mL). Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20 mL), lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL), và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng 10% EtOAc trong heptan để thu được hợp chất trung gian 1 dưới dạng dầu không màu (1,1 g, 75%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,57 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,66 (br s, 1H), 4,11 (br s, 2H), 3,61 (br s, 2H), 2,57 (br s, 2H), 1,43-1,52 (m, 9H).



Hợp chất trung gian 2

tert-Butyl 4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung PtO₂ (0,042 g, 0,19 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 1 (0,55 g, 1,9 mmol) trong MeOH (19 mL). Dung dịch này được đưa vào khí quyền hydro (30 PSI) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, dung dịch được lọc qua nút Celite®, rửa bằng MeOH (2 x 15 mL) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng 30% EtOAc trong heptan để thu được hợp chất trung gian 2 (0,22 g, 40%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,57 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,23 (br s, 2H), 2,80 (d, 3H), 1,89 (d, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).



Hợp chất trung gian 3

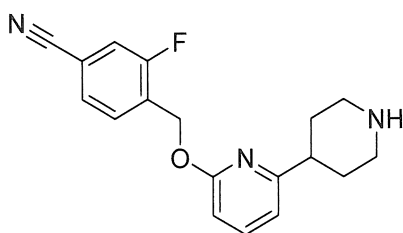
2-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)-6-(piperidin-4-yl)pyridin bis(4-metylbenzensulfonat)

Bước 1

Nạp vào bình phản ứng được lắp bộ ngưng tụ hồi lưu hợp chất trung gian 2 (6,5 g, 22 mmol), (4-clo-2-flophenyl)metanol (3,5 g, 22 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,0 g, 1,1 mmol), BINAP (1,4 g, 2,2 mmol) và xesi cacbonat (14 g, 44 mmol). Toluen (73 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C . Sau 16 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite[®] với EtOAc (100 mL) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng 10% EtOAc trong PE để thu được tert-butyl 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng (7,6 g, 82%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,51 (dd, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (br s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,73 (tt, 1H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Bước 2

Bổ sung pTSA $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (59 g, 310 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (50 g, 120 mmol) trong EtOAc (700 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C . Sau 30 phút, dung dịch được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Kết tủa rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong 16 giờ, thu gom bằng cách lọc và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 3 dưới dạng chất rắn (81 g, định lượng). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,55 (br s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (d, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,96-2,01 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 2H).



Hợp chất trung gian 4

3-Flo-4-(((6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril bis(4-methylbenzensulfonat)

Bước 1

Bổ sung n-butyllithi trong heptan (2,6 M, 250 mL, 650 mmol) vào dung dịch chứa diisopropylamin (92 mL, 656 mmol) trong THF (350 mL) ở -26°C trong 15 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến -30°C và dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 4-methyl piperidin-1,4-dicarboxylat (156 g, 641 mmol) trong THF (150 mL) được bổ sung vào trong 25 phút. Sau 10 phút, dung dịch 2,6-diclopyridin (94 g, 635 mmol) trong THF (150 mL) được bổ sung vào trong 2 phút. Làm ấm hỗn hợp đến 25°C trong 2,5 giờ và sau đó làm nguội đến 8°C và xử lý bằng dung dịch HCl 6 M (125 mL) trong 20 phút để đưa độ pH của hỗn hợp đến khoảng 7 đến 8. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và MTBE (150 mL) và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng MTBE (150 mL) và các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 1-(*tert*-butyl) 4-methyl 4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat thô (241 g) dưới dạng dầu màu vàng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR của mẫu được tinh chế (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (t, 1H), 7,21 (d, 2H), 3,83 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,14 (br s, 2H), 2,41 (d, 2H), 2,08 (ddd, 2H), 1,45 (s, 9H).

Bước 2

1-(*tert*-Butyl) 4-methyl 4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat thô (241 g, được cho là 635 mmol) được hòa tan trong MeOH (400 mL) ở 43°C và xử lý bằng dung dịch NaOH 4 M (300 mL) trong 20 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến 50°C và khuấy trong 35 phút. Sau đó hỗn hợp được làm nguội đến 11°C và độ pH được điều chỉnh đến khoảng bằng 2 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 6 M (200 mL) trong 25 phút trong khi tiếp tục làm lạnh đến 5°C , sau đó kết tủa rắn được tạo thành. Huyền phù đặc được pha loãng bằng nước (300 mL) và khuấy trong 40 phút, sau đó chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó được làm khô trong chân không ở 50°C để tạo ra chất rắn màu trắng (224 g). Chất rắn này được nghiền trong heptan (750 mL) ở 45°C trong 45 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến 16°C và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô để thu được axit 1-(*tert*-

butoxycarbonyl)-4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (187 g, 549 mmol, 86% trong hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3

Dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (187 g, 549 mmol) trong DCE (900 mL) được gia nhiệt ở 82°C qua đêm và sau đó được làm nguội đến 20°C. Hỗn hợp được xử lý bằng Magnesol® (30 g) trong 40 phút. Huyền phù đặc được lọc qua đệm Magnesol® (30 g) và chất rắn được rửa bằng 1:1 MTBE:heptan (300 mL). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, chất rắn này được nghiền trong heptan (250 mL) ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến 12°C và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô trong chân không ở 45°C để thu được tert-butyl 4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (143 g, 481 mmol, 88%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7,58 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,25 (br s, 2H), 2,66-2,93 (m, 3H), 1,91 (d, 2H), 1,69 (qd, 2H), 1,47 (s, 9H).

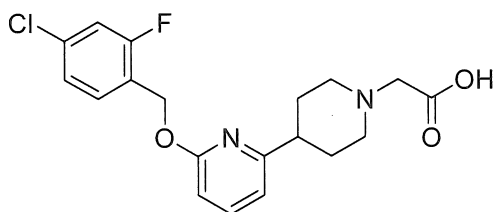
Bước 4

Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (100 g, 337 mmol), 3-flo-4-(hydroxymetyl)benzonitril (53,9 g, 357 mmol) và Cs₂CO₃ (170 g, 522 mmol) trong dioxan (900 mL) được khử oxy bằng 5 chu trình hút chân không/nạp nitơ. JohnPhos ([1,1'-biphenyl]-2-yl-di-tert-butylphosphin, 2,02 g, 6,77 mmol) và Pd₂(dba)₃ (3,10 g, 3,39 mmol) được bổ sung vào và 2 chu trình hút chân không/nạp nitơ nữa được áp dụng. Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 95°C trong 3 giờ. Bổ sung thêm JohnPhos (660 mg, 2,21 mmol) và Pd₂(dba)₃ (990 mg, 1,08 mmol) vào đó và tiếp tục gia nhiệt qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh đến 20°C và lọc qua đệm Celite®, rửa bằng MTBE (250 mL). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu đỏ-cam (174 g). Hòa tan vật liệu này trong 30% MTBE/hexan (600 mL), khuấy bằng Magnesol® (20 g) và Darco® G-60 (10 g) trong 70 phút và sau đó lọc qua đệm silic oxit (100 g), rửa bằng 50% MTBE/hexan (600 mL). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cất đẳng phí với EtOAc (100 mL) để thu được tert-butyl 4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu (147 g), dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR mẫu đã tinh chế (600 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (d,

1H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,20 (br s, 2H), 2,81 (br s, 2H), 2,70 (tt, 1H), 1,82 (d, 2H), 1,67 (d, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bước 5

Bổ sung pTSA•H₂O (161 g, 846 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (147 g, được cho là 337 mmol) trong EtOAc (1,8 L) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60 °C, dẫn đến sự bay hơi khí và tạo thành chất rắn. Khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ, sau đó bổ sung thêm pTSA•H₂O (12 g, 63 mmol) vào, và tiếp tục khuấy trong 45 phút. Huyền phù đặc được làm nguội đến 17°C và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc (200 mL), và làm khô để thu được 205 g chất rắn. Vật liệu này được hòa tan trong MeOH (500 mL) ở 55°C và pha loãng bằng EtOAc (1 L). Huyền phù đặc thu được được làm nguội đến 20°C và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng 9:1 EtOAc:MeOH (100 mL) và EtOAc (250 mL) và làm khô để thu được hợp chất trung gian 4 (176,6 g, 269 mmol, 80% trong hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,53 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67-7,78 (m, 3H), 7,48 (d, 4H), 7,11 (d, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H).



Hợp chất trung gian 5

Axit 2-(4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetic

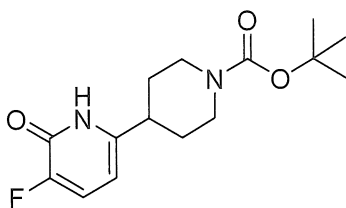
Bước 1

Bổ sung từng phần etyl 2-bromoaxetat (39,9 g, 236 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (70,0 g, 209 mmol) và K₂CO₃ (118 g, 863 mmol) trong DMF (800 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (500 mL), và chiết bằng EtOAc (400 mL x 3). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được

ting chế bằng cách sắc ký nhanh (cột silicagel, 10:1 PE/EtOAc) để thu được 74 g etyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetat (84%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,09-7,17 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,32 (td, 2H), 1,93-2,07 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

Bước 2

Dung dịch NaOH 5M (156 mL, 780 mmol) được bổ sung vào dung dịch etyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetat (73 g, 179 mmol) trong EtOH (270 mL). Khuấy dung dịch ở 25°C trong 2 giờ. Axit hóa hỗn hợp đến độ pH khoảng bằng 3,5 bằng dung dịch HCl 1M. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 54 g hợp chất trung gian 5 (78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,72 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,00-2,19 (m, 4H); LC-MS = 378,8.



Hợp chất trung gian 6

tert-Butyl 4-(5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Bước 1

Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,1 g, 11,4 mmol), và Na_2CO_3 (24,1 g, 227 mmol) vào dung dịch 2-bromo-5-flopyridin (20 g, 110 mmol) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (35,1 g, 114 mmol) trong THF (240 mL). Hỗn hợp phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở 90°C trong 48 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 1-

20% EtOAc/PE) để tạo ra *tert*-butyl 5-flo-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-carboxylat (31 g, 98%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,41 (t, 1H), 7,37 (dd, 2H), 6,52 (br s, 1H), 4,13 (d, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,57-2,70 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bước 2

Bổ sung 10% Pd/C ướt (1,2 g, 5,6 mmol) vào dung dịch không màu chứa *tert*-butyl 5-flo-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-carboxylat (31 g, 110 mmol) trong EtOAc (300 mL). Khuấy hỗn hợp màu đen ở 25°C trong khí quyển H₂ (15 psi) trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua đệm Celite® và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được *tert*-butyl 4-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (31 g, 99%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H), 7,34 (td, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,25 (br s, 2H), 2,74-2,93 (m, 3H), 1,89 (d, 2H), 1,69 (qd, 2H), 1,48 (s, 9H).

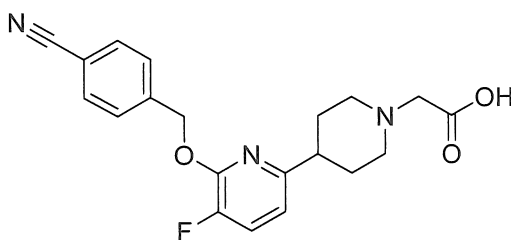
Bước 3

Bổ sung m-CPBA (47,7 g, 276 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (31 g, 110 mmol) trong DCM (400 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc huyền phù màu trắng và sau đó dịch lọc được tôi bằng dung dịch Na₂SO₃ (200 mL). Lớp nước được tách ra và sau đó được chiết bằng DCM (3 x 200). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 0,5–4% MeOH/DCM) để thu được 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-5-flopyridin 1-oxit (20 g, 61%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,21 (dd, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,89 (br s, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,43-1,52 (m, 11H).

Bước 4

Bổ sung từng giọt Et₃N (6,83 g, 67,5 mmol), và TFAA (70,9 g, 337 mmol) vào dung dịch chứa 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-5-flopyridin 1-oxit (10 g, 34 mmol) trong THF (150 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch màu vàng nhạt được tôi bằng dung dịch NaHCO₃ (400 mL). Độ pH được điều chỉnh đến khoảng bằng 4 bằng TFA và hỗn hợp

được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (4-80% EtOAc trong PE) để thu được hợp chất trung gian 6 (5,4 g, 54%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (CDCl₃) δ 12,92 (br s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,97 (dd, 1H), 4,25 (br s, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,72 (t, 1H), 1,95 (d, 2H), 1,56 (qd, 2H), 1,48 (s, 9H).



Hợp chất trung gian 7

Axit 2-(4-(6-((4-xyanobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetic

Bước 1

Bổ sung từng giọt tri-n-butylphosphin (2,05 g, 10,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 6 (2,0 g, 6,8 mmol), rượu 4-xyanobenzyllic (1,35 g, 10,1 mmol) và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (2,55 g, 10,1 mmol) trong PhCH₃ (30 mL), trong khí quyển N₂. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 80°C trong khí quyển N₂ trong 48 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và rửa bằng nước (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0-15% EtOAc/PE) để thu được *tert*-butyl 4-(6-((4-xyanobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (1,72 g, hiệu suất 62%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,20 (br s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,69 (dt, 1H), 1,81 (d, 2H), 1,65 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bước 2

Bổ sung từng giọt TFA (5 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(6-((4-xyanobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (1,72 g, 4,18 mmol) trong DCM (15 mL). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-(((3-flo-6-

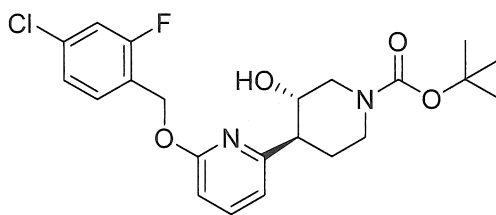
(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril trifloaxetat (1,3 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,74 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,11 (td, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,87-2,02 (m, 2H).

Bước 3

Bổ sung K_2CO_3 (2,89 g, 20,9 mmol) vào dung dịch không màu chứa 4-(((3-flo-6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril trifloaxetat (1,3 g, 4,2 mmol) và etyl 2-bromoaxetat (767 mg, 4,59 mmol) trong MeCN (20 mL). Huyền phù màu trắng thu được được khuấy ở 60°C trong 3 giờ và để ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0-33% EtOAc trong PE) để thu được etyl 2-(4-(6-((4-xyanobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetat (1,07 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,55 (tt, 1H), 2,29 (dt, 2H), 1,94 (dq, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,30 (m, 3H).

Bước 4

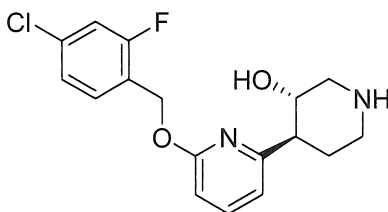
Bổ sung từng giọt dung dịch NaOH (162 mg, 4,04 mmol) trong nước (2 mL) vào dung dịch chứa etyl 2-(4-(6-((4-xyanobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetat (1,07 g, 2,69 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy dung dịch không màu thu được ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL), chiết bằng MTBE (30 mL). Pha hữu cơ được axit hóa đến độ pH ~ 7 bằng dung dịch HCl 2 M và làm khô lạnh trong 16 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 0-5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trung gian 7 (850 mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,10-3,27 (m, 2H), 2,90-3,06 (m, 1H), 2,11-2,29 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), LC-MS(ES $^+$): 369,9 (M+H).



Hợp chất trung gian 8

rac-tert-Butyl (3*R*,4*R*)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Bổ sung phức chất boran-THF (1M trong THF, 2,1 mL, 2,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 1 (800 mg, 1,9 mmol) trong THF (15 mL) ở 0°C trong khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút và sau đó làm ấm đến 30°C trong 30 phút. Sau đó bình phản ứng được làm lạnh đến 0°C, mở thông với không khí môi trường, và dung dịch NaOH (190 mg, 4,8 mmol) trong nước (5 mL) và hydro peroxit (30% khối lượng trong nước, 0,86 mL, 9,6 mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Sau đó hỗn hợp được làm ấm đến 26 °C và khuấy trong 16 giờ. Dung dịch Na₂SO₃ (15 mL) và NaHCO₃ (15 mL) được bổ sung vào huyền phù trắng thu được và hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng EtOAc trong PE (gradient 10% đến 30% đến 60%) để thu được hợp chất trung gian 8 dưới dạng dầu không màu (320 mg, 38%). LC-MS(ES⁺): 437 (M+H), 459 (M+Na).

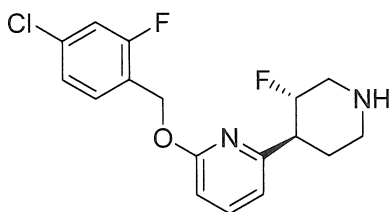


Hợp chất trung gian 9

rac-(3*R*,4*R*)-4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-3-ol trifloaxetat

Bổ sung TFA (0,5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8 (60 mg, 0,14 mmol) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp

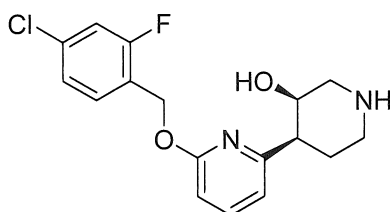
chất trung gian 9 thô dưới dạng dầu màu vàng nhạt, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS(ES⁺): 337 (M+H).



Hợp chất trung gian 10

rac-2-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)-6-((3*R*,4*R*)-3-flopiperidin-4-yl)pyridin hydroclorua

Bổ sung DAST (diethylaminosulfur triflorua, 38 mg, 0,23 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8 (60 mg, 0,14 mmol) trong DCM (6 mL) ở 0°C trong khí quyển nito. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó nước được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Dung dịch hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EtOAc = 10:1) để thu được *rac*-*tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flopiperidin-1-carboxylat (80 mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Vật liệu này được hòa tan trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung từng giọt dung dịch HCl 4M trong EtOAc (1 mL) vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ trước khi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 10 dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65-7,77 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,18-7,32 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,09-5,33 (m, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 2,08-2,39 (m, 2H). Lưu ý: hóa học lập thể của các phần tử thể piperidin được ấn định là *trans* bằng phép loại suy từ tài liệu đã được công bố (xem, ví dụ, WO 2010/022055), nhưng không được xác nhận bằng thực nghiệm.



Hợp chất trung gian 11

rac-(3R,4S)-4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-3-ol hydroclorua

Bước 1

Bổ sung Et₃N (0,16 mL, 1,2 mmol) và MsCl (58 mg, 0,51 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8 (170 mg, 0,39 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM (30 mL), rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu vàng. Vật liệu này được hòa tan trong DMSO (1,5 mL) và được bổ sung vào huyền phù chứa xesi format (140 mg, 0,78 mmol) trong DMSO (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 4 giờ và 25°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (15 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Dung dịch hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EtOAc = 4:1) để thu được dầu không màu (60 mg).

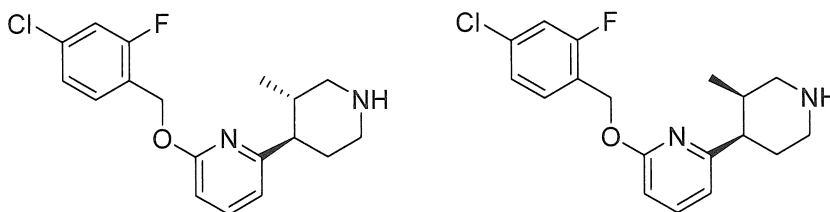
Hòa tan dầu trong MeOH (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, K₂CO₃ được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng SFC điều chế để thu được *rac-tert-butyl* (3R,4S)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat dưới dạng gồm màu vàng (20 mg, 12%). LC-MS(ES⁺): 437 (M+H), 459 (M+Na)

Phương pháp SFC: Cột: OJ (250 mm x 30 mm, 5 μm); Pha động: CO₂ với 15% iPrOH (0,1% NH₄OH); lưu lượng: 60 ml/phút; Bước sóng: 220 nm. Thời gian lưu = 3,65 phút.

Bước 2

Bổ sung dung dịch HCl 4M trong EtOAc (4 mL) vào dung dịch chứa *rac-tert-butyl* (3R,4S)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (20 mg, 0,046 mmol) trong EtOAc (4 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được

hợp chất trung gian 11 thô dưới dạng dầu màu vàng nhạt, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS(ES⁺): 337 (M+H).



Hợp chất trung gian 12a

rac-2-((4-Cl-2-flobenzyl)oxy)-6-((3*R*,4*S*)-3-methylpiperidin-4-yl)pyridin
trifloaxetat

Hợp chất trung gian 12b

rac-2-((4-Cl-2-flobenzyl)oxy)-6-((3*R*,4*R*)-3-methylpiperidin-4-yl)pyridin
trifloaxetat

Bước 1

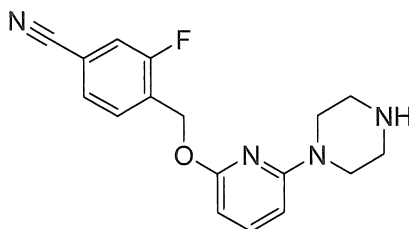
rac-*tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(6-clopyridin-2-yl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat và *rac*-*tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-(6-clopyridin-2-yl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả cho các hợp chất trung gian 1 và 2, sử dụng *tert*-butyl 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat trong phản ứng Suzuki. Hỗn hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans* được tách riêng bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng EtOAc trong PE (gradient 0-15%). Chất đồng phân *trans* (*rac*-3*R*,4*S*) được rửa giải trước.

rac-*tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(6-clopyridin-2-yl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,22 (br s, 2H), 2,76 (br s, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,70 (d, 3H).

rac-*tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-(6-clopyridin-2-yl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,05 (dt, 2H), 2,79 (br s, 1H), 2,33 (q, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,71 (d, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,66 (d, 3H).

Bước 2

Các hợp chất trung gian 12a và 12b được điều chế từ các chất đồng phân clopyridin được phân tách tương ứng bằng cách ete hóa theo cách thức tương tự như đối với hợp chất trung gian 3, bước 1, và khử bảo vệ theo cách thức tương tự như đối với hợp chất trung gian 9, và được sử dụng mà không cần tinh chế.



Hợp chất trung gian 13

3-Flo-4-(((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril bis hydroclorua

Bước 1

Phản ứng được thực hiện theo hai mẻ song song; điều chế mẻ ví dụ như sau: Bổ sung từng giọt rượu 4-xyano-2-flobenzylic (281 g, 1,86 mol) vào huyền phù được khuấy chứa KOtBu (313 g, 2,79 mol) trong THF (4,0 L) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 45 phút và 2,6-diclopyridin (230 g, 1,55 mol) được bổ sung thành nhiều phần vào hỗn hợp phản ứng ở 15°C và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch NH₄Cl bão hòa (10 L). EtOAc (10 L) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp được lọc qua đệm Celite®. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 6,0 L). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (5,0 L), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (PE/EtOAc gradient 10-15%) để thu được 4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Các mẻ gom lại thu được 550 g (67%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,67 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,49 (s, 2H).

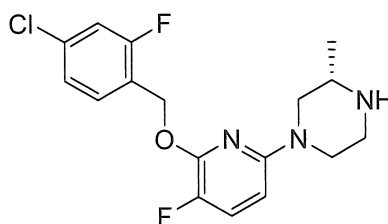
Bước 2

Bổ sung Cs₂CO₃ (446 g, 1,37 mol), BINAP (42,6 g, 0,0685 mol) và Pd₂(dba)₃ (31,4 g, 0,0343 mol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(((6-clopyridin-2-

yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (180 g, 0,685 mol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (140 g, 0,754 mol) trong PhCH₃ (2,0 L) trong khí quyển N₂ ở 15°C. Hỗn hợp được loại khí và nạp lại bằng N₂ ba lần. Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 120 °C trong N₂ trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 80°C và lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (4 x 1,0 L) và các lớp hữu cơ gom lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (gradient PE/EtOAc 10-15%). Sản phẩm được nghiền bằng PE (1,0 L) với sự khuấy ở 10°C trong 2 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được tert-butyl 4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (168 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62 (t, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 6,20 (dd, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,37-3,57 (m, 8H), 1,49 (s, 9H).

Bước 3

Bổ sung từng giọt axetyl clorua (2,0 ml, 28 mmol) vào dung dịch chứa EtOH (2,8 mL, 48 mmol) trong EtOAc (20 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 40°C, tert-butyl 4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (1,75 g, 4,24 mmol) được bổ sung hết vào và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. EtOAc (10 mL) được bổ sung vào huyền phù màu trắng và huyền phù đặc thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được muối bis HCl của sản phẩm mong muốn, hợp chất trung gian 13 (1,45 g, 89%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (br s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,61-3,74 (m, 4H), 3,09 (br s, 4H).



Hợp chất trung gian 14

(S)-1-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)-3-methylpiperazin hydroclorua

Bước 1

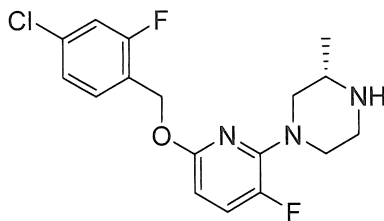
Bổ sung K_2CO_3 (4,67 g, 33,8 mmol) ở 25 °C vào dung dịch chứa 2,3,5-triflopyridin (1,5 g, 11 mmol) và rượu 4-clo-2-flobenzylic (1,81 g, 11,3 mmol) trong NMP (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (30 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các phân chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (3 x 40 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 0 đến 5% EtOAc/PE) để thu được 2-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)-3,6-diflopyridin (2,45 g, 80%) dưới dạng dầu không màu. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,41-7,54 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 2H), 6,47 (ddd, 1H), 5,44 (s, 2H).

Bước 2

Bổ sung K_2CO_3 (303 mg, 2,19 mmol) vào dung dịch chứa 2-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)-3,6-diflopyridin (200 mg, 0,731 mmol) và tert-butyl (S)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (161 mg, 0,804 mmol) trong DMSO (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (10 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các phân chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (3 x 20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (15% EtOAc/PE) để thu được tert-butyl (S)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (60 mg, 18%) dưới dạng dầu không màu. LC-MS(ES⁺): 397,9 (M+H-tBu).

Bước 3

Bổ sung HCl/EtOAc (3 mL) vào dung dịch chứa (S)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)-5-flopyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (60 mg, 0,13 mmol) trong DCM (3 mL). Khuấy dung dịch ở 30°C trong 0,5 giờ. Huyền phù được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 14 (50 mg, 89%) dưới dạng chất rắn. LC-MS(ES⁺): 353,9 (M+H).



Hợp chất trung gian 15

(S)-1-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)-3-flopyridin-2-yl)-3-metylpiperazin hydroclorua

Bước 1

Bổ sung Et₃N (1,14 g, 11,3 mmol) vào dung dịch chứa 2,3,5-triflopyridin (500 mg, 3,76 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (753 mg, 3,76 mmol) trong MeCN (8 mL) ở 30°C và phản ứng được gia nhiệt và sau đó khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0 đến 5% EtOAc/PE) để thu được tert-butyl (S)-4-(3,6-diflopyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (870 mg, 74%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,24-7,34 (m, 1H), 6,22 (ddd, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,09 (ddt, 1H), 3,92 (dt, 2H), 3,22 (td, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,93 (td, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (d, 3H).

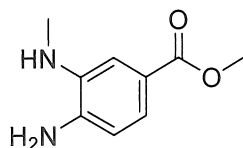
Bước 2

Bổ sung NaH (44,7 mg, 1,12 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa rượu 4-clo-2-flobenzylic (102 mg, 0,638 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp màu vàng được khuấy ở 30°C trong 15 phút, sau đó dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(3,6-diflopyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (100 mg, 0,319 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (30 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (3 x 20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc:PE 5:1) để thu được tert-butyl (S)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)-3-flopyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-

carboxylat (136 mg, 47%) dưới dạng dầu không màu. LC-MS(ES⁺): 397,9 (M+H - tBu).

Bước 3

Bổ sung HCl/EtOAc (4 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)-3-flopyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (136 mg, 0,300 mmol) trong DCM (4 mL). Khuấy dung dịch ở 30°C trong 2 giờ. Huyền phù được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 15 (132 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS(ES⁺): 354,1 (M+H).



Hợp chất trung gian 16

Metyl 4-amino-3-(methylamino)benzoat

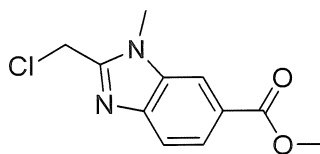
Bước 1

Bổ sung từng giọt metylamin (38,4 mL, 76,8 mmol, 2 M trong THF) vào dung dịch chứa metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (5,10 g, 25,6 mmol) trong THF (60 mL) trong 10 phút. Dung dịch màu vàng nhạt được chuyển sang màu cam đậm ngay khi bổ sung và dung dịch này được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng Et₂O (100 mL) và lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5,26 g metyl 3-(methylamino)-4-nitrobenzoat (98%) dưới dạng chất rắn màu cam đậm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,08 (d, 3H); LC-MS(ES⁺): 211,1 (M+H).

Bước 2

Metyl 3-(methylamino)-4-nitrobenzoat (5,26 g, 25,0 mmol) được hòa tan trong EtOH (150 mL). Bổ sung dung dịch vào bình Parr[®] dung tích 500 mL đã được nạp 1g 10% Pd/C (50% nước). Hỗn hợp được lắ trong khí quyển H₂ 50 psi trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOH (100 mL). Dịch lọc không màu được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4,38 g hợp

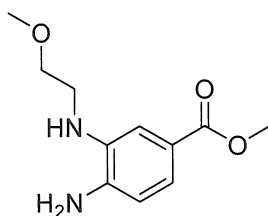
chất trung gian 16 (97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (br s, 2H), 3,22 (br s, 1H), 2,92 (s, 3H); MS(APCI $^+$): 181,1 (M+H).



Hợp chất trung gian 17

Metyl 2-(clometyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Hợp chất trung gian 16 (206 mg, 1,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (11,5 mL) và xử lý bằng cloaxetyl clorua (109 μL , 1,37 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Et_3N (0,8 mL, 7 mmol) và heptan (10 mL) được bổ sung và lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (cột silicagel, 40% EtOAc /heptan) để thu được 120 mg hợp chất trung gian 17 (44%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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); LC-MS(ES^+): 239,1 (M+H).



Hợp chất trung gian 18

Metyl 4-amino-3-((2-metoxyletyl)amino)benzoat

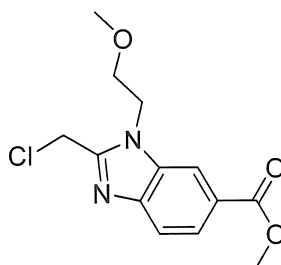
Bước 1

Bổ sung Et_3N (40,7 g, 402 mmol, 55,8 mL) vào dung dịch không màu chứa metyl 3-fluor-4-nitrobenzoat (50 g, 250 mmol) trong THF (400 mL) sau đó bổ sung từng giọt 2-metoxyletylamin (30,2 g, 402 mmol) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 55°C trong 18 giờ. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ THF. Chất rắn màu vàng thu được được hòa tan trong EtOAc (800 mL) và

rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (250 mL). Pha nước được tách ra và chiết bằng EtOAc (200 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (3 x 250 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được methyl 3-((2-metoxyletyl)amino)-4-nitrobenzoat (60,2 g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (CDCl_3) 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); LC-MS(ES^+): 255,4 (M+H).

Bước 2

Bổ sung Pd/C (10 g, 94 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3-((2-metoxyletyl)amino)-4-nitrobenzoat (30 g, 118 mmol) trong MeOH (500 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 psi H_2 trong 18 giờ. Huyền phù màu đen được lọc qua Celite[®] và bánh lọc được rửa bằng MeOH (500 mL). Các dịch lọc gom lại được cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian 18 (26,5 g, định lượng) dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được hóa rắn khi để yên. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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); LC-MS(ES^+): 224,7 (M+H).

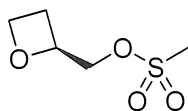


Hợp chất trung gian 19

Methyl 2-(clometyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat
hydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 18 (5,0 g, 24 mmol) trong dioxan (100 mL) được gia nhiệt đến 100°C , dung dịch anhydrit cloaxetic (4,1 g, 24,5 mmol) trong dioxan (60 mL) được bổ sung vào thông qua phễu bổ sung trong thời gian 10 giờ, và sau đó được khuấy trong 12 giờ nữa ở 100°C . Ngày tiếp theo, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dioxan được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3

bão hòa. Lớp EtOAc được tách ra và làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Dung dịch HCl 4 M trong dioxan (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch EtOAc chứa sản phẩm với việc khuấy liên tục. Muối với HCl của sản phẩm mong muốn kết tủa ra dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Huyền phù được khuấy trong 1 giờ và sau đó sản phẩm được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất trung gian 19 dưới dạng 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). LC-MS(ES⁺): 283,2 (M+H).



Hợp chất trung gian 20

(S)-Oxetan-2-ylmethyl metansulfonat

Bước 1

Bổ sung trimethylsulfoxoni iodua (1,32 kg, 5,98 mol) vào dung dịch chứa kali *t*-butoxit (670 g, 5,98 mol) trong *t*-BuOH (5 L) ở 25°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 30 phút, sau đó (S)-2-((benzyloxy)methyl)oxiran (500 g, 2,99 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 25°C và lọc qua Celite®. Chất rắn được rửa bằng PE (3 x 2 L). Dịch lọc được xử lý bằng nước (10 L) và chiết bằng PE (2 x 5 L). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradient PE/EtOAc từ 15:1 đến 10:1) để thu được (S)-2-((benzyloxy)methyl)oxetan (280 g, 52,6%) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,34 (m, 5H), 4,90 (tdd, 1H), 4,44-4,67 (m, 4H), 3,49-3,63 (m, 2H), 2,44-2,66 (m, 2H).

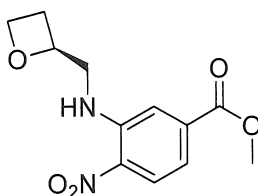
Bước 2

Phản ứng được thực hiện với hai mẻ song song; mẻ ví dụ là như sau: Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (14 g) vào dung dịch chứa (S)-2-((benzyloxy)methyl)oxetan (140 g, 780 mmol) trong THF (1,4 L) trong màn khí nitơ. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 45°C và khuấy dưới H_2 (50 psi) trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 25°C và lọc qua Celite® để thu được hợp chất mong muốn (S)-oxetan-2-ylmetanol dưới dạng dung

dịch trong THF. Phân ước nhỏ được kiểm tra bằng ^1H NMR và dung dịch còn lại được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,76-4,90 (m, 1H), 4,66 (tdd, 1H), 4,46 (ddd, 1H), 4,37 (td, 1H), 3,47 (dd, 2H), 2,32-2,58 (m, 2H).

Bước 3

Phản ứng được thực hiện với hai mẻ song song; mẻ ví dụ là như sau: Bổ sung Et_3N (197 g, 1,95 mol) vào dung dịch chứa (S)-oxetan-2-ylmetanol (từ Bước 2, được cho là 69 g, 780 mmol) trong THF (1,4 L) ở 0°C . Anhydrit metansulfonic (204 g, 1,17 mol) được bổ sung từng giọt vào đó, giữ nhiệt độ bên trong dưới 10°C . Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hai mẻ được kết hợp và hỗn hợp được xử lý bằng nước (1 L) và các lớp được tách ra. Pha nước được chiết bằng DCM (3 x 2 L). Dung dịch hữu cơ gom lại được làm khô, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradient EtOAc/PE 50-100%) để thu được hợp chất trung gian 20 (250 g, 96% trong hai bước) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,98-5,09 (m, 1H), 4,69 (ddd, 1H), 4,59 (td, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,64 (tdd, 1H).



Hợp chất trung gian 21

Metyl (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat

Bước 1

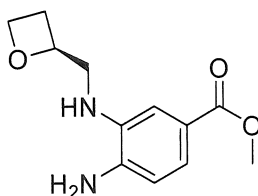
Natri azit (105 g, 1,62 mol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-oxetan-2-ylmetyl metansulfonat (180 g, 1,08 mol) trong DMF (1,2 L). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng dietyl ete (1,5 L) và huyền phù thu được được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng dietyl ete (2 x 200 mL). Dietyl ete được loại bỏ trong chân không ở 25°C để thu được dung dịch (S)-2-(azidometyl)oxetan trong DMF (~1,2 L), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2

Phản ứng được thực hiện với ba mẻ song song; mẻ ví dụ là như sau: Bỏ sung 10% Pd/C (50% khối lượng ướt, 13 g) vào dung dịch chứa (*S*)-2-(azidomethyl)oxetan (được cho là 41 g, 360 mmol) trong DMF (~400 mL) và THF (1 L) trong màn khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong H₂ (50 psi) trong 16 giờ. Dung dịch được lọc qua Celite®, bổ sung 10% Pd/C (khô, 4,0 g) vào và khuấy hỗn hợp ở 40 °C trong H₂ (50 psi) trong 3 giờ, sau đó phân tích TLC chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C và tất cả ba mẻ được kết hợp lại. Hỗn hợp được lọc through Celite® để thu được dung dịch (*S*)-2-(aminomethyl)oxetan trong DMF (~1,4 L) và THF (~2,6 L), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3

Bỏ sung Et₃N (327 g, 3,24 mol) và methyl 3-flo-4-nitrobenzoat (200 g, 1,0 mol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-(aminomethyl)oxetan (được cho là 94 g, 1,08 mol) trong DMF (~1,4 L) và THF (~2,6 L) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ THF và dung dịch còn lại được pha loãng bằng nước (1 L). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 1,5 L). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x), làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradient EtOAc/PE = 10-50%) để thu được hợp chất trung gian 21 (158 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,13-5,20 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 4,64 (td, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57-3,71 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H); MS(ES⁺) = 266,7.

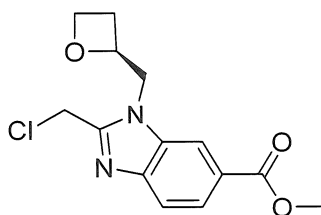


Hợp chất trung gian 22

Methyl (*S*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat

Hợp chất trung gian 21 (15 g, 56 mmol) được hòa tan trong THF (100 mL) trong thiết bị phản ứng Parr®. Pd/C (10% khối lượng/khối lượng, 1,5 g) được bỏ sung

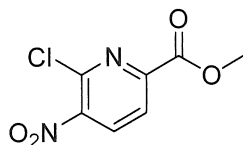
vào thiết bị phản ứng và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 50 psi H₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite® và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 22 (12,3 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,05-5,18 (m, 1H), 4,76 (ddd, 1H), 4,62 (dt, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,60 (ddt, 1H).



Hợp chất trung gian 23

Metyl (*S*)-2-(clometyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Bổ sung 2-clo-1,1,1-trimetoxy etan (76,2 ml, 0,57 mol) và pTSA•H₂O (5,12 g, 26,9 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 22 (127 g, 0,54 mol) trong MeCN (500 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được nghiền trong 50% EtOAc/heptan. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất trung gian 23 (79 g, 50%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 5,16-5,26 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,57-4,66 (m, 2H), 4,48-4,56 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H).



Hợp chất trung gian 24

Metyl 6-clo-5-nitropicolinat

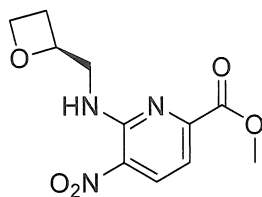
Bước 1

Bổ sung từ từ 2-clo-6-metyl-3-nitropyridin (97 g, 560 mmol) vào bình đã nạp trước đó bằng dung dịch H₂SO₄ 18 M (400 mL) đồng thời khuấy. Crom trioxit (169 g, 1,69 mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng với các phần nhỏ để giữ nhiệt độ

dưới 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 20 giờ. Gôm màu xanh lá cây thu được được rót lên 2 Kg đá và các chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được axit 6-clo-5-nitropicolinic (103 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu xanh xám. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

Bước 2

Bổ sung oxalyl clorua (129 g, 1,02 mol) và DMF (6 mL) vào huyền phù chứa axit 6-clo-5-nitropicolinic (103 g, 508,51 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 L) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 1 giờ. MeOH (60 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 15°C. Khuấy dung dịch ở 15°C thêm 10 phút. Dung dịch màu vàng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (gradient EtOAc/PE: 0-20%) để thu được hợp chất trung gian 24 (106 g, 96%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 4,01 (s, 3H).



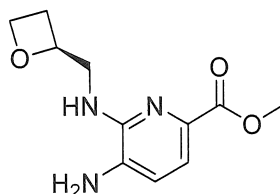
Hợp chất trung gian 25

Metyl (*S*)-5-nitro-6-((oxetan-2-ylmethyl)amino)picolinat

Bước 1

Dung dịch chứa (*S*)-2-(aminomethyl)oxetan (được cho là 152 g, 1,7 mol) trong DMF (3 L) và THF (3 L) được điều chế từ hợp chất trung gian 20 như được mô tả đối với hợp chất trung gian 21 (các bước 1 và 2). Bổ sung hợp chất trung gian 24 (270 g, 1,25 mol) và Et_3N (500 g, 5,1 mol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 20 (152 g, 1,7 mol) trong DMF (3 L) và THF (3 L) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ THF và bổ sung nước (5 L) vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 5 L) và các dung dịch hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x), làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được gom lại với mẻ sản phẩm thô thứ hai từ thử nghiệm tương tự

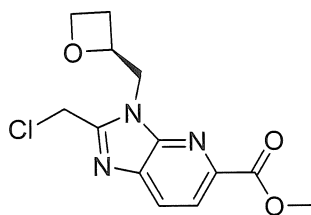
(70 g) và chất rắn được nghiền bằng PE:EtOAc (4:1, 500 mL) trong 2 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất trung gian 25 (304 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,08-5,18 (m, 1H), 4,73 (ddd, 1H), 4,61 (td, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,55 (tdd, 1H).



Hợp chất trung gian 26

Metyl (S)-5-amino-6-((oxetan-2-ylmethyl)amino)picolinat

Hợp chất trung gian 25 (10 g, 37 mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (150 mL) và xử lý bằng 10% Pd/C (1,0 g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 psi H_2 trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite[®] và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 26 (8,4 g, 95%) dưới dạng dầu màu vàng mà hóa rắn khi để yên. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,06-5,15 (m, 1H), 4,68-4,77 (m, 1H), 4,53-4,63 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,72 (br s, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H).

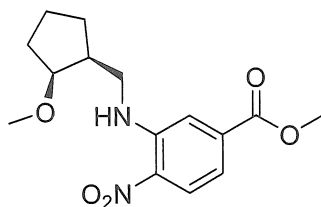


Hợp chất trung gian 27

Metyl (S)-2-(clometyl)-3-((oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat

Trong bình 3 cổ dung tích 2L, được lắp cánh khuấy cơ học ở trên đầu, hợp chất trung gian 26 (43,0 g, 181 mmol) được xử lý trong THF (780 mL). Huyền phù màu hồng nhạt thu được được xử lý bằng dung dịch anhydrit cloaxetic (33,5 g, 190 mmol trong 100 mL THF) thông qua phễu bổ sung trong 30 phút. Khuấy dung dịch màu hồng phách nhạt thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó gia nhiệt ở 60°C

trong 7 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Khoảng 400 mL dung môi từ phản ứng được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị bay hơi quay. Dung dịch thu được được pha loãng bằng EtOAc, (500 mL) và xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (200 mL). Hỗn hợp hai pha được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (500 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (500 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 27 (52,5 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, 2H), 5,19-5,28 (m, 1H), 4,99-5,16 (m, 2H), 4,70-4,88 (m, 2H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,24-4,44 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,37-2,53 (m, 1H); LC-MS(ES⁺): 296,4 (M+H).



Hợp chất trung gian 28

cis (+/-) Metyl 3-(((2-metoxycyclopentyl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat

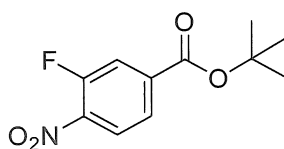
Bước 1

Bổ sung DMF vào bình chứa *cis* (+/-)-2-(aminometyl)cyclopentan-1-ol (300 mg, 2,60 mmol), metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (571 mg, 2,87 mmol) và Et₃N (1,1 mL, 7,8 mmol) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (EtOAc/heptan) để thu được *cis* (+/-) metyl 3-(((2-hydroxycyclopentyl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat (493 mg, 64%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,21 (br s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (ddd, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 1,84-2,01 (m, 3H), 1,57-1,78 (m, 4H).

Bước 2

Bổ sung 1,8-bis(dimetylaminonaphtalen (0,35 g, 1,6 mmol) vào bình chứa dung dịch *cis* (+/-) metyl 3-(((2-hydroxycyclopentyl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat

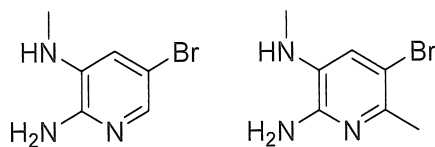
(0,48 g, 1,6 mmol) trong DCM (50 mL). Dung dịch được khuấy trong 5 phút và sau đó trimetyloxoni tetrafloroborat (0,48 g, 3,3 mmol) được bổ sung vào thành từng phần trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được sau đó khuấy thêm 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào bình phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc và dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (EtOAc/heptan) để thu được hợp chất trung gian 28 (0,4 g, 80%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,43 (dd, 6,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 1,89-1,43 (m, 7H).



Hợp chất trung gian 29

tert-Butyl 3-fluoro-4-nitrobenzoat

Hòa tan axit 3-fluoro-4-nitrobenzoic (2,60 g, 14,0 mmol) trong THF (30 mL), hỗn hợp được xử lý bằng anhydrit Boc (6,13 g, 28,1 mmol) và DMAP (525 mg, 4,21 mmol), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc nhanh chóng được tạo thành và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở 40°C trong suốt thời gian này, huyền phù đặc trở thành dung dịch màu nâu vàng. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, phần còn lại được hòa tan trong EtOAc, hấp thụ lên silicagel và sau đó được rửa giải qua đệm silicagel ngấn với 50% EtOAc/Heptan. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian 29 (8,88 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8,05-8,09 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 1,61 (s, 9H).



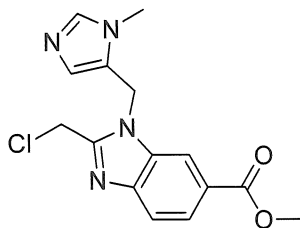
Hợp chất trung gian 30

5-Bromo-N³-metylpyridin-2,3-diamin

Hợp chất trung gian 31

5-Bromo-N³,6-dimethylpyridin-2,3-diamin

Hợp chất trung gian 30 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong tài liệu tham khảo (Choi, J. Y. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 852–870). Hợp chất trung gian 31 được tổng hợp sử dụng phương pháp tương tự.



Hợp chất trung gian 32

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

Bước 1

Bổ sung từ từ (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanamin (670 mg, 6,0 mmol) và Et₃N (762 mg, 7,53 mmol) vào dung dịch không màu chứa metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1,0 g, 5,0 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy dung dịch ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào H₂O (30 mL) và chiết bằng DCM (3 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (20% MeOH/DCM). Chất rắn màu vàng thu được được nghiền bằng 30:1 PE/EtOAc để thu được metyl 3-(((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat (1,2 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

Bước 2

Bổ sung 10% Pd/C ướt (1 g) vào huyền phù màu vàng chứa metyl 3-(((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat (5,46 g, 18,8 mmol) trong MeOH (160 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 atm H₂ trong 36 giờ ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (200 mL). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl 4-amino-3-(((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)amino)benzoat (4,8 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (DMSO-

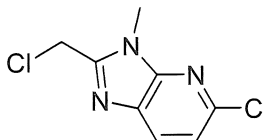
d6) δ 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Bước 3

Hỗn hợp màu đỏ chứa methyl 4-amino-3-(((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)amino)benzoat (780 mg, 3,00 mmol) và axit 2-hydroxyaxetic (342 mg, 4,49 mmol) trong mesitylen (8 mL) được khuấy ở 140°C trong N₂ trong 14 giờ và ở 25°C trong 48 giờ. Dung dịch màu vàng trong được gạn ra để thu được phần còn lại màu nâu mà được hòa tan trong MeOH (50 mL) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (20% MeOH/DCM) để thu được methyl 2-(hydroxymethyl)-1-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (318 mg, 35%) dưới dạng bột màu vàng. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,13 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

Bước 4

Bổ sung từng giọt SOCl₂ (990 mg, 0,60 mL, 8,32 mmol) vào huyền phù màu vàng chứa 2-(hydroxymethyl)-1-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (500 mg, 1,66 mmol) trong DCM (10 mL) và DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại màu nâu thu được được nghiền bằng DCM (10 mL). Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng DCM (5 mL) và làm khô trong chân không để thu được hợp chất trung gian 32 (431 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91-7,99 (m, 1H), 7,77-7,87 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); MS(ES⁺): 319,0 (M+H).



Hợp chất trung gian 33

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

Bước 1

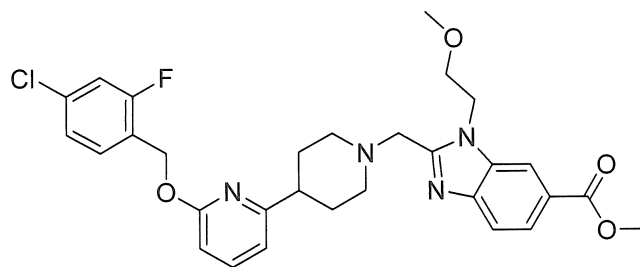
Bổ sung từng giọt MeNH_2 2,0 M trong THF (622 mL, 1,24 mol) vào huyền phù chứa 2,6-diclo-3-nitropyridin (200 g, 1,04 mol) và Na_2CO_3 (132 g, 1,24 mol) trong EtOH (1 L) ở 0°C thông qua ống tiêm. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 18°C trong 6 giờ. Hỗn hợp màu vàng được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (PE/EtOAc 0-5%) để thu được 6-clo-N-metyl-3-nitropyridin-2-amin (158 g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,72 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,00 (d, 3H).

Bước 2

Bổ sung bột sắt (15,4 g, 276 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-clo-N-metyl-3-nitropyridin-2-amin (15,8 g, 84,2 mmol) trong AcOH (100 mL). Hỗn hợp màu vàng này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (2 x 100). Các lớp hữu cơ gom lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (120 g silicagel, 50% EtOAc/PE) để thu được 3-amino-6-clo-2-metylaminopyridin (8,40 g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,80 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,01 (s, 3H).

Bước 3

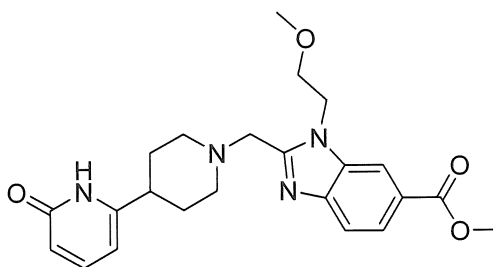
Bổ sung cloaxetyl clorua (55,5 mL, 698 mmol) vào dung dịch chứa 3-amino-6-clo-2-metylaminopyridin (50,0 g, 317 mmol) trong dioxan (1,2 L) và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 50 phút. Hỗn hợp màu nâu được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu, chất rắn này được xử lý trong TFA (1,2 L) và khuấy ở 80°C trong 60 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Dầu này được pha loãng bằng EtOAc (1 L) và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Khi sự bay hơi CO_2 giảm xuống, các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (200 mL). Các phần chiết hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 10-25% EtOAc/PE) để thu được hợp chất trung gian 33 (61,0 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).



Hợp chất trung gian 34

Metyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 3 (13,0 g, 23,8 mmol) và hợp chất trung gian 19 (6,72 g, 23,8 mmol) và K_2CO_3 (16,4 g, 119 mmol) trong MeCN (200 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (200 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL) và các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x 500 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (120 g, silicagel, gradient 0-2% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trung gian 34 (12,5 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,64 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,29 (t, 2H), 1,78-1,91 (m, 4H).

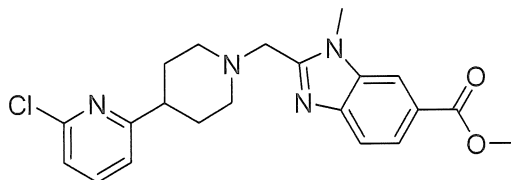


Hợp chất trung gian 35

Metyl 1-(2-metoxetyl)-2-((4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Bổ sung HCl 4 M trong dioxan (4,5 mL, 20 mmol) vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất trung gian 34 (500 mg, 0,88 mmol) trong MeOH (10 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến

nhệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được xử lý trong dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM (3 x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan lượng tối thiểu DCM và PE được bổ sung vào từ từ cho đến khi kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp được khuấy để kết hạt chất rắn trong 2 giờ. Chất rắn được tách bằng cách lọc và rửa bằng PE để thu được hợp chất trung gian 35 (280 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 11,43 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 2,51 (t, 1H), 2,30 (t, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,72 (qd, 2H).



Hợp chất trung gian 36

Metyl 2-((4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Bước 1

Bổ sung HCl 4M/EtOAc (60 mL) vào dung dịch không màu chứa hợp chất trung gian 2 (6,00 g, 20,2 mmol) trong DCM (60 mL) và dung dịch chuyển sang màu đục. Huyền phù được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-clo-6-(piperidin-4-yl)pyridin hydroclorua (5,45 g, 99%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 3,31 (d, 2H), 2,89-3,06 (m, 3H), 1,85-2,04 (m, 4H).

Bước 2

Bổ sung ethyl 2-bromoacetat (4,05 g, 24,3 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-clo-6-(piperidin-4-yl)pyridin hydroclorua (5,45 g, 20,2 mmol) và K_2CO_3 (8,38 g, 60,6 mmol) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 2 giờ và sau đó pha loãng bằng EtOAc (300 mL) và rửa bằng nước (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất

giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient EtOAc/PE 5-15%) để thu được ethyl 2-(4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetat (5,44 g, 95%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,59 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,72 (tt, 1H), 2,31 (dt, 2H), 1,82-2,02 (m, 4H), 1,29 (t, 3H).

Bước 3

Bổ sung NaOH 5M (11,5 mL, 57,5 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 2-(4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetat (5,44 g, 19,2 mmol) trong EtOH (50 mL). Khuấy dung dịch ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng bằng HCl 1M và chiết bằng DCM/MeOH (10:1, 5 x 80 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 2-(4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetic (4,50 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,71 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,13 (br s, 2H), 2,70-2,83 (m, 1H), 2,29 (br s, 2H), 1,83-2,06 (m, 4H).

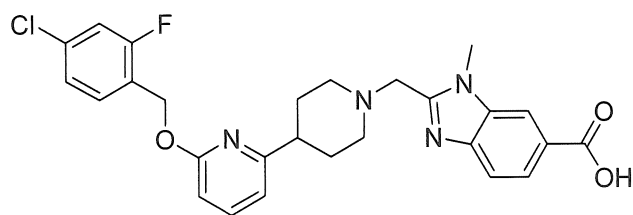
Bước 4

Bổ sung HATU (8,06 g, 21,2 mmol) vào dung dịch màu vàng chứa axit 2-(4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetic (4,50 g, 17,7 mmol) và hợp chất trung gian 16 (3,50 g, 19,4 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 20 phút, và sau đó Et_3N (3,58 g, 35,3 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp màu vàng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp màu nâu thu được được rót vào nước (160 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (3 x 100 mL). Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient MeOH/DCM 0-5%) để thu được methyl 4-amino-3-(2-(4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-N-metylxetamido)benzoat (7,37 g, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS(ES⁺): 417,1 (M+H).

Bước 5

Hỗn hợp chứa methyl 4-amino-3-(2-(4-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-N-metylxetamido)benzoat (7,37 g, 17,7 mmol) trong AcOH (100 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp màu nâu được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu

được dầu màu nâu mà được xử lý trong EtOAc (300 mL) và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 x 100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient EtOAc/PE 0-50%) để thu được hợp chất trung gian 36 (3,51 g, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (CDCl₃) δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,77 (br s, 1H), 2,43 (br s, 2H), 1,83-2,04 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 399,1 (M+H).



Ví dụ 1A-01

Axit 2-((4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic hydroclorua

Bước 1

Hợp chất trung gian 17 (115 mg, 0,482 mmol), hợp chất trung gian 3 (178 mg, 0,554 mmol) và K₂CO₃ (133 mg, 0,96 mmol) được kết hợp trong MeCN (4,8 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 35°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (24 g silic oxit, 0-100% EtOAc/heptan) để thu được 215 mg methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (85%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 7,07 (br s, 2H), 6,71 (br s, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,38 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (br s, 2H), 2,97 (br s, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,27 (br s, 2H), 1,75-1,93 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 523,3 (M+H).

Bước 2

Metyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (215 mg, 0,411 mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (4 mL) và xử lý bằng dung dịch NaOH 2M (820 μ L, 1,64 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ và 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được gia nhiệt lại đến 40°C và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (2,50 mL, 2,50 mmol). Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khi kết tủa bắt đầu hình thành, hơi N₂ được thổi vào phản ứng để loại bỏ khoảng một nửa lượng MeOH. Sau đó chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng H₂O (2 x 2 mL), và sau đó làm khô trong khí quyển N₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 1A-01 (155 mg, 69%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,57 (t, 1H), 2,19 (t, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H); LC-MS(ES⁺): 509,2 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 1 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trên đây để tổng hợp Hợp chất 1A-01 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có thể bao gồm phương pháp sắc ký silicagel, HPLC, hoặc kết tinh từ hỗn hợp phản ứng. Các hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng các chất trung tính hoặc các muối cộng axit hoặc bazơ.

Bảng 1

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-02	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,67-2,88 (m, 3H), 2,00 (br s, 4H). LC-MS(ES ⁺): 556,3 (M+H).
1A-03	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,41 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 1H), 1,43 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 559,2 (M+H).
1A-04	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,99-8,11 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 6,89-6,99 (m, 1H), 5,29-5,65 (m, 2H), 4,78-4,81 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,83-3,96 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95-3,13 (m, 1H), 2,21 (d, 4H). LC-MS(ES ⁺): 570,0 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-05	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-3-flopyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	LCMS E(4-302) XBridge C18 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Pha động: 1,0% MeCN trong nước (0,1% TFA) đến 5% MeCN trong nước (0,1% TFA) trong 0,6 phút; sau đó từ 5,0% MeCN trong nước (0,1% TFA) đến 100% MeCN (0,1% TFA) trong 3,4 phút; sau đó trở lại 1,0% MeCN trong nước (0,1% TFA) cho đến 4,3 phút, và giữ 0,7 phút. Lưu lượng : 0,8 ml/phút. Thời gian lưu: 2,95 phút. LC-MS(ES ⁺): 572,2 (M+H).
1A-06	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-3-flopyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 2H), 6,36 (dd, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,69 (q, 2H), 4,56 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,56 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 1,44 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 586,0 (M+H).
1A-07	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,38 (dd, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,06 (dd, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 1,45 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 586,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-08	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,56-3,32 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,27-3,10 (m, 2H), 1,41 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 559,2 (M+H).
1A-09	Axit 2-{[4-(6-{[(4-xyano-2-flophenyl)(metyl-d2)]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,73-7,49 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,86 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 558,2 (M+H).
1A-10	Axit 2-({4-[6-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,64 (t, 2H), 3,91 (brs, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,27 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 501,3 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-11	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,41 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,57 (dd, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,68 (m, 4H), 3,78 (m, 6H), 3,37 (m, 4H), 3,31 (s, 3H). LC-MS(ES ⁺): 527,2 (M+H).
1A-12	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,77 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS(ES ⁺): 582,3 (M+H).
1A-13	Axit 2-{[(3S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,45-5,28 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,25 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 568,0 (M+H).
1A-14	Axit 2-{[(3R)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,45-5,29 (m, 2H), 4,79-4,64 (m, 3H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,00-2,78 (m, 3H), 1,27 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 568,3 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-15	Axit 2-{[(3R)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,43-5,28 (m, 2H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,90-3,76 (m, 4H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,11 (m, 2H). LC-MS(ES ⁺): 584,3 (M+H).
1A-16	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	Cột: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm; Pha động A: 0,05% TFA trong nước (thể tích/thể tích); Pha động B: 0,05% TFA trong MeCN (thể tích/thể tích); Gradient: 95% H ₂ O/5% MeCN tuyến tính đến 5% H ₂ O/95% MeCN trong 4,0 phút, giữ ở 5% H ₂ O/95% MeCN đến 5,0 phút. Lưu lượng: 2 ml/phút. Thời gian lưu: 2,05 phút. LC-MS(ES ⁺): 580,4 (M+H).
1A-17	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,01 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,06-6,89 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,00 (m, 5H), 3,42 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 573,2 (M+H).

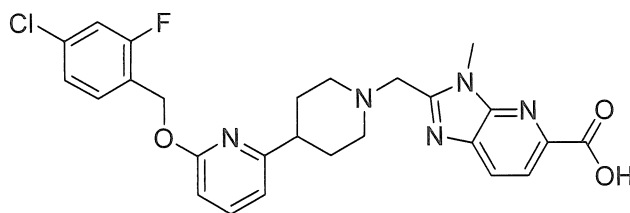
Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-18	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,09 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,93 (br s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,08 (br s, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,66 (t, 1H), 2,47 (br s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,73-2,01 (m, 4H), 1,55 (sxt, 2H), 0,89 (t, 3H), 0,74 (t, 3H). LC-MS(ES ⁺): 618,6 (M+H).
1A-19	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,74 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,37-7,57 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,17 (br s, 1H), 4,77 (br s, 2H), 4,42-4,57 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,02 (t, 1H), 2,79-2,93 (m, 1H), 2,60-2,77 (m, 3H), 2,21-2,45 (m, 2H), 1,12 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 580,1 (M+H).
1A-20	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08-7,96 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,80-7,63 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,72-4,49 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 581,3 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-21	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58 (dd, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,22 (q, 1H), 3,89 (dt, 3H), 3,75 (q, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,04 (t, 1H), 2,18 (d, 5H), 1,93 (dd, 2H), 1,67 (dd, 1H). LC-MS(ES ⁺): 570,6 (M+H).
1A-22	Axit <i>rac</i> 2-{[(3S,4S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-flopiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,76 (t, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,32-1,89 (m, 3H). LC-MS(ES ⁺): 571,1 (M+H).
1A-23	Axit <i>rac</i> -2-{[(3S,4S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-hydroxypiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,51-5,37 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,67 (t, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,37-2,16 (m, 2H). LC-MS(ES ⁺): 569,3 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-24	Axit rac-2-{[(3R,4S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-hydroxypiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,46-5,36 (m, 2H), 5,24 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,56-2,40 (m, 2H). LC-MS(ES ⁺): 569,1 (M+H).
1A-25	Axit rac-2-{[(3R,4R)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-metylepiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 0,84 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 567,1 (M+H).
1A-26	Axit rac-2-{[(3S,4R)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-3-metylepiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,47 (q, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 3,93 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, 1H), 2,66 (dt, 1H), 2,54 (br. m., 1H), 2,32 (dq, 1H), 2,07 (dd, 1H), 0,77 (d, 3H), LC-MS(ES ⁺): 567,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-27	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1R,2R)-2-metoxycyclopentyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,19 (ddd, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,19 (q, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 4H), 2,14-1,77 (m, 8H). LC-MS(ES ⁺): 593,5 (M+H).
1A-28	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(cis-3-metoxycyclobutyl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,46-2,17 (m, 7H), 1,75-1,70 (m, 2H). LC-MS(ES ⁺): 593,6 (M+H).
1A-29	Axit rac-2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1S,2S)-2-metoxycyclopentyl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,23 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,78 (dd, 2H), 4,55 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,35-2,08 (m, 5H), 2,02-1,54 (m, 6H). LC-MS(ES ⁺): 607,7 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/số liệu LC-MS
1A-30	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1R,2R)-2-(metoxymetyl)xyclopropyl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,51-4,20 (m, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,39-2,15 (m, 4H), 1,30 (d, 5H), 0,90 (t, 1H), 0,79 (dt, 1H), 0,64 (dd, 1H). LC-MS(ES ⁺): 593,5 (M+H).



Ví dụ 2A-01

Axit 2-((4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic hydroclorua

Bước 1

Hỗn hợp màu vàng của hợp chất trung gian 3 (92,3 g, 119 mmol, 4 đương lượng muối TFA), hợp chất trung gian 33 (25,9 g, 120 mmol) và K₂CO₃ (98,5 g, 713 mmol) trong MeCN (300 mL) được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp màu vàng được rót vào nước (300 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (500 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient MeOH/DCM 0-5%) để thu được 5-clo-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (59,0 g, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,43

(m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,97 (d, 2H), 2,51-2,73 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,73-1,97 (m, 4H).

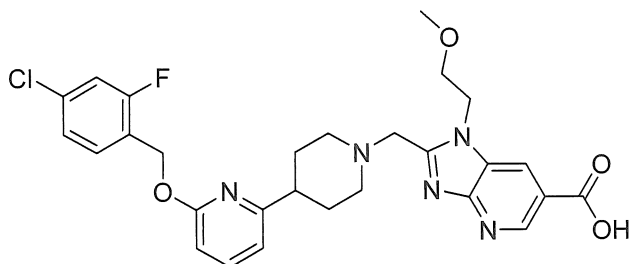
Bước 2

Dung dịch màu vàng chứa 5-clo-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (59,0 g, 118 mmol), DPPP (6,80 g, 16,5 mmol), Pd(OAc)₂ (3,65 g, 16,3 mmol) và Et₃N (125 g, 1240 mmol) trong MeOH (800 mL) và DMF (100 mL) được khuấy ở 80°C trong 50 psi CO trong 16 giờ. Dung dịch màu cam thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm thành dầu màu nâu, dầu này được pha loãng bằng EtOAc (300 mL) và rửa bằng nước (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 x 200 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô ddowwcj gom lại với sản phẩm từ phản ứng quy mô 11 g tương tự và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 50-100% EtOAc/PE) để thu được metyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat (62,6 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,31 (dt, 2H), 1,79-1,97 (m, 4H).

Bước 3

Metyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat (57,0 g, 109 mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (1 L) và xử lý bằng dung dịch NaOH 2M (218 mL). Huyền phù đặc được khuấy 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite® và dịch lọc trong được gia nhiệt lại đến 70°C. Phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 2M (272 mL) và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tạo thành và huyền phù đặc được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất Ví dụ 2A-01 (57,1 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (br s, 1H), 11,07 (br s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,57-7,78

(m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,84 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (br s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 2,93 (br s, 1H), 1,85-2,36 (m, 4H);); LC-MS(ES⁺): 510,2 (M+H).



Axit 2-((4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic hydroclorua

Ví dụ 2A-02

Bước 1

Bổ sung HATU (6,33 g, 16,7 mmol) và Et₃N (3,37 g, 33,3 mmol) vào bình chứa dung dịch axit metoxy axetic (1,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (30 mL). Sau khi khuấy trong 20 phút, 2,3-diamino-5-bromopyridin (2,3 g, 12 mmol) được bổ sung từng phần vào đó, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Sau 15 giờ, nước được bổ sung vào, và dung dịch được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient 0 đến 80% EtOAc/heptan) để thu được N-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)-2-metoxaxetamit (2,3 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,53 (s, 3H); LC-MS(ES⁺): 260,2 (M+H).

Bước 2

Bổ sung dung dịch BH₃ 1M trong THF (14 mL) vào dung dịch chứa N-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)-2-metoxaxetamit (3,3 g, 13 mmol) trong THF trong thời gian 10 phút, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nước được bổ sung từ từ vào phản ứng để tiêu boran dư, và sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Lớp EtOAc được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong MeOH và bổ sung HCl trong dioxan (1,0 đương lượng) vào và khuấy trong 2

giờ. Loại bỏ metanol dư trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Hợp chất được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh với gradient nằm trong khoảng từ 0 đến 70% EtOAc trong heptan để thu được 5-bromo-*N*³-(2-metoxyletyl)pyridin-2,3-diamin dưới dạng dầu màu nâu (1,1 g, 35%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (q, 2H); LC-MS(ES⁺): 246,1.

Bước 3

5-Bromo-*N*³-(2-metoxyletyl)pyridin-2,3-diamin (400 mg, 1,63 mmol) được xử lý trong 8 mL dioxan (8 mL) và xử lý bằng cloaxetyl clorua (0,284 mL, 3,58 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được xử lý trong TFA (8 mL) và khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dầu màu nâu thu được được xử lý trong EtOAc (50 mL) và trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Sau khi sự bay hơi CO₂ giảm xuống, các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (20 mL) bổ sung. Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 0-80% EtOAc/heptan) để thu được 6-bromo-2-(clometyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (176 mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,29 (s, 3H); LC-MS(ES⁺): 306,1 (M+H).

Bước 4

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (294 mg, 0,97 mmol, bazơ tự do), 6-bromo-2-(clometyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (341 mg, 1,06 mmol), KI (48 mg, 0,29 mmol) và *N,N*-diisopropyletyl amin (0,51 mL, 0,97 mmol) trong MeCN (8 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 0-100% EtOAc/heptan) để thu được 6-bromo-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (406 mg, 71%) dưới dạng dầu màu nâu vàng. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (m, 1H),

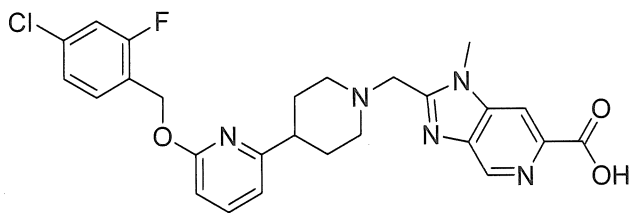
7,43 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,97 (d, 2H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H).

Bước 5

Bổ sung DMF (4 mL), MeOH (16 mL) và trimetylamin (1,44 mL, 10,4 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-bromo-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (610 mg, 1,04 mmol), paladi(II) axetat (47 mg, 0,21 mmol), và dppp (128 mg, 0,31 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C với việc khuấy trong khí quyển 50 psi CO trong 20 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra và làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradient 0 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylat (540 mg, 92%) dưới dạng gồm màu nâu vàng. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,64 (t, 2H), 4,00-3,90 (m, 5H), 3,78 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,27-2,40 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 4H).

Bước 6

Bổ sung dung dịch NaOH 2M (8,9 mL) vào dung dịch chứa methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylat (2,0 g, 3,5 mmol) trong MeOH (60 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M cho đến khi độ pH khoảng bằng 4. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ MeOH và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất Ví dụ 2A-02 (1,7 g 82%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,35 (br s, 1H), 10,90 (br s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,86 (br s, 2H), 4,70 (br s, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,94 (br s, 1H), 2,08-2,25 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 554,2 (M+H).



Ví dụ 2A-03

Axit 2-((4-(6-((4-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic

Bước 1

Bổ sung methyl amin trong THF (2 M, 1,2 mL, 2,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,4-dibromo-5-nitropyridin (0,21 g, 0,72 mmol) trong THF (4,1 mL). Sau 0,5 giờ, dung dịch được pha loãng bằng nước (5 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL), các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột (50% EtOAc/heptan) để thu được 2-bromo-N-methyl-5-nitropyridin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng (0,15 g, 90%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,08 (d, 3H).

Bước 2

Bổ sung Fe (0,053 g, 0,96 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-bromo-N-methyl-5-nitropyridin-4-amin (0,22 g, 0,96 mmol) trong AcOH (4,8 mL). Gia nhiệt dung dịch đến 75°C. Sau 5 giờ, dung dịch được lọc qua đệm Celite®, rửa bằng EtOAc (10 mL) và sau đó tôi bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL), các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, xử lý bằng HCl trong dioxan (4M, 2,4 mL, 9,6 mmol) và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô này được khuấy trong Et₂O/PE trong 30 phút, và sau đó chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng PE và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 6-bromo-N⁴-methylpyridin-3,4-diamin hydroclorua (0,20 g, 88%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,48 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,04 (s, 3H).

Bước 3

Bổ sung hợp chất trung gian 5 (0,18 g, 0,48 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-bromo-N⁴-methylpyridin-3,4-diamin hydroclorua (0,15 g, 0,52 mmol) trong

DMF (2,4 mL), sau đó bổ sung DIPEA (0,25 mL, 1,4 mmol) và HBTU (0,18 g, 0,57 mmol). Sau 2 giờ, dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Amit N-(6-bromo-4-(methylamino)pyridin-3-yl)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetamit thô được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL), xử lý bằng NaOH (2 M, 2,4 mL, 4,8 mmol) và gia nhiệt đến 100°C. Sau 0,5 giờ, dung dịch được pha loãng bằng nước (10 mL). Pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng EtOAc để thu được 6-bromo-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin dưới dạng dầu màu nâu (0,19 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,08 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,94 (d, 2H), 2,60 (ddd, 1H), 2,28 (t, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H).

Bước 4

Bổ sung DMF (0,4 mL) vào lọ chứa 6-bromo-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (0,060 g, 0,11 mmol), DPPP (0,011 g, 0,028 mmol) và Pd(OAc)₂ (0,035 g, 0,015 mmol), sau đó bổ sung MeOH (2,6 mL) và Et₃N (0,13 mL, 1,1 mmol) vào đó. Dung dịch được gia nhiệt đến 80°C trong khí quyển CO (50 psi). Sau 16 giờ, dung dịch được pha loãng bằng nước muối (5 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL), các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng 5% MeOH trong CH₂Cl₂ để thu được methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng (0,060 g, định lượng). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,32 (t, 2H), 1,74-1,95 (m, 4H).

Bước 5

Bổ sung dung dịch NaOH trong nước (2 M, 0,14 mL) vào dung dịch được khuấy chứa methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat (0,041 g, 0,078 mmol) trong MeOH (0,78 mL) trong điều kiện khuấy ở 35°C. Sau 2 giờ, dung dịch được axit hóa đến độ pH khoảng bằng 4 bằng dung dịch HCl trong nước (1 M), làm lạnh đến 0°C, pha loãng bằng nước (0,5 mL), và để yên trong 2 giờ. Kết tủa rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong 1 giờ, thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (2 x 1 mL), và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất Ví dụ 2A-03 dưới dạng chất rắn (21 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,10 (br s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 7,67 (br. t, 1H), 7,52 (br. t, 1H), 7,13-7,33 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,92-4,18 (m, 5H), 3,45 (br s, 2H), 3,08 (br s, 1H), 2,11-2,46 (m, 4H). LC-MS(ES⁺): 510,3 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 2 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để tổng hợp các hợp chất Ví dụ 2A-01, 2A-02, và 2A-03 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có thể bao gồm phương pháp sắc ký silicagel, HPLC, hoặc kết tinh từ hỗn hợp phản ứng. Các hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng các chất trung tính hoặc các muối cộng axit hoặc bazơ.

Bảng 2

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-04	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,27-7,04 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,21 (d, 2H), 2,77-2,45 (m, 3H), 2,07-1,78 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 510,3 (M+H).
2A-05	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,27 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,97-2,69 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,00 (m, 5H). LC-MS(ES ⁺): 566,1 (M+H).
2A-06	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,97 (brs, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,28 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 577,0 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-07	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyletyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,68 (d, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,11 (s, 5H). LC-MS(ES $^+$): 553,9 (M+H).
2A-08	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-flo-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,86 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,67 (t, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,80 (t, 3H), 3,34-3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,16-2,35 (m, 4H). LC-MS(ES $^+$): 571,2 (M+H).
2A-09	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-5-flo-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7,88 (d, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,04 (m, 5H), 3,37 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,31 (m, 4H). LC-MS(ES $^+$): 527,1 (M+H).

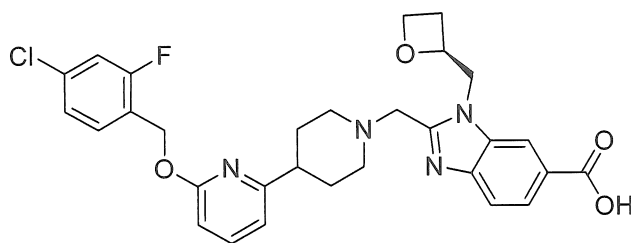
Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-10	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazine-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,85-7,03 (m, 1H), 6,61-6,81 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,65-4,74 (m, 2H), 3,91-4,10 (m, 2H), 3,70-3,86 (m, 2H), 3,42-3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,03-3,18 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H). LC-MS(ES ⁺): 554,0 (M+H).
2A-11	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyetyl)-7-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,79 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,73 (br s, 3H), 3,73 (br s, 4H), 3,22 (b s, 5H), 2,91 (b s, 4H), 2,09 (br s, 4H). LC-MS(ES ⁺): 568,3 (M+H).
2A-12	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1,5-dimetyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,01-2,86 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 3H), 2,28-1,95 (m, 3H). LC-MS(ES ⁺): 524,2 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-13	Axit 5-clo-2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 8,07 (br s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,14-7,31 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,43 (br s, 2H), 4,57 (br s, 2H), 3,94 (br s, 3H), 3,70 (d, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,95 (br s, 1H), 1,99-2,31 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 546,2 (M+H).
2A-14	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-5-flo-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, 1H), 7,79-7,59 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,06 (sm 1H), 2,21 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 544,3 (M+H).
2A-15	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-flo-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (dd, 1H), 7,80-7,56 (m, 6H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,67 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,21 (s, 4H). LC-MS(ES ⁺): 544,3 (M+H).
2A-16	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,23 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,45-5,39 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,44-2,12 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 578,4 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-17	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(2-metoxetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,25-8,00 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,35-7,09 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,81 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (d, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,09-1,85 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 554,2 (M+H).
2A-18	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,52-3,34 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,25 (m, 5H). LC-MS(ES ⁺): 577,0 (M+H).
2A-19	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 568,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-20	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (q, 2H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,04-6,89 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,32 (m, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,28-3,09 (m, 2H), 2,87-2,66 (m, 2H), 2,62-2,42 (m, 3H), 2,06-1,85 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 550,1 (M+H).
2A-21	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)metyl}-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,33-8,19 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,77-7,48 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,98 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,09 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 1,50 (d, 3H). LC-MS(ES ⁺): 583,1 (M+H)
2A-22	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(2R)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,14 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,32 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,38-4,21 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,00 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 566,1 (M+H)

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
2A-23	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,14 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,31 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,91-2,65 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,01 (m, 4H). LC-MS(ES ⁺): 566,1 (M+H)



Ví dụ 3A-01

Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic

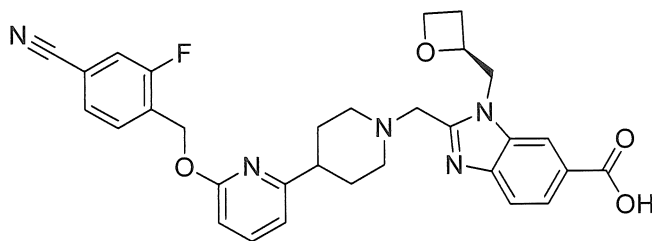
Bước 1

Bổ sung 2-clo-1,1,1-trimetoxyetan (30,0 mL, 223 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 22 (49,8 g, 211 mmol) trong MeCN (300 mL), sau đó bổ sung pTSA•H₂O (2,0 g, 10 mmol). Sau 1 giờ ở 60°C, MeCN (400 mL), K₂CO₃ (116 g, 841 mmol) và hợp chất trung gian 3 (52,4 g, 90,2 mmol) được bổ sung vào đó. Sau 2 giờ, dung dịch được xử lý bằng nước (1,6 L), để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Kết tủa rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (2 x 300 mL) và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl (S)-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat dưới dạng chất rắn (102 g, 84%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,04-5,16 (m, 1H),

4,82 (dd, 1H), 4,62-4,73 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 4,37 (dt, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,66-2,76 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,24 (t, 2,11-2,21 (m, 1H), 1,60-1,88 (m, 4H).

Bước 2

Bổ sung dung dịch NaOH 2M (25 mL, 50 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa methyl (S)-2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (7,2 g, 12 mmol) trong MeOH (50 mL) và THF (50 mL). Sau 2 giờ ở 45°C, dung dịch được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (100 mL) và axit hóa đến độ pH khoảng bằng 6 bằng axit xitric trong nước (1M, 20 mL). Kết tủa rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong 1 giờ, thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (100 mL) và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất Ví dụ 3A-01 dưới dạng chất rắn (6,4 g, 91%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,84 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,06-5,17 (m, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,38 (dt, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,64-2,77 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,17 (t, 1H), 1,61-1,85 (m, 4H). LC-MS(ES⁺): 565,4 (M+H).



Ví dụ 4A-01

Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic

Bước 1

Bổ sung 2-clo-1,1,1-trimetoxyetan (20,1 mL, 149 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 22 (33,6 g, 142 mmol) trong MeCN (285 mL), sau đó bổ sung pTSA•H₂O (1,35 g, 7,1 mmol). Sau 2 giờ ở 50°C, MeCN (280 mL),

K₂CO₃ (79 g, 570 mmol) và hợp chất trung gian 4 (93,2 g, 142 mmol) được bổ sung vào. Sau 2 giờ, dung dịch được xử lý bằng nước (800 mL), để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng 10% MeCN trong nước (150 mL), nước (2 x 200 mL) và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra methyl (S)-2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat dưới dạng chất rắn không màu (77 g, 95%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55-7,73 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,04-5,19 (m, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,41-4,54 (m, 1H), 4,36 (dt, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,63-2,77 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,47-1,82 (m, 4H).

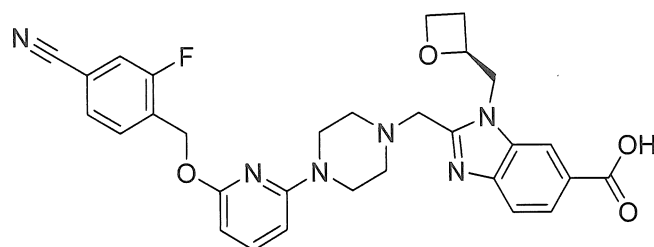
Bước 2

Bổ sung 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en trong nước (0,97 M, 14,7 mL) vào dung dịch được khuấy chứa methyl (S)-2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (4 g, 7 mmol) trong MeCN (70 mL). Sau 20 giờ, dung dịch được axit hóa đến độ pH khoảng bằng 6 bằng axit xitric trong nước (2 M, 7 mL) và pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL), các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng khan Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng nhạt. Tinh chế vật liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng MeOH/DCM (0:100 đến 8:92) để thu được hợp chất Ví dụ 4A-01 dưới dạng chất rắn (3,65 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,74-4,86 (m, 1H), 4,62-4,72 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,57-1,84 (m, 4H). LC-MS(ES⁺): 556,6 (M+H).

Muối tris của hợp chất Ví dụ 4A-01

Muối tris của axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic

Bổ sung từng giọt dung dịch nước tris (2,0M, 6,1 mL, 12,2 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất Ví dụ 4A-01 (6,5 g, 11,7 mmol) trong 1-propanol (275 mL) ở 70°C, trong suốt quá trình này, dung dịch duy trì đồng nhất. Sau khi khuấy trong 5 phút, các tinh thể mầm được bổ sung và hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tạo ra. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng 1-propanol (2 x 30 mL) và làm khô, đầu tiên trong dòng khí nitơ và sau đó trong tủ chân không ở 45°C trong 15 giờ, để thu được muối tris của hợp chất Ví dụ 4A-01 (6,95 g, 88%) dưới dạng chất rắn tinh thể. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,11 (qd, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,64 (dd, 1H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,38 (dt, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,35 (br s, 9H), 2,98 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,08-2,26 (m, 2H), 1,56-1,83 (m, 4H). Nhiệt độ nóng chảy = 194 °C.



Ví dụ 5A-01

Axit 2-[(4-{6-[(4-Xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic

Bước 1

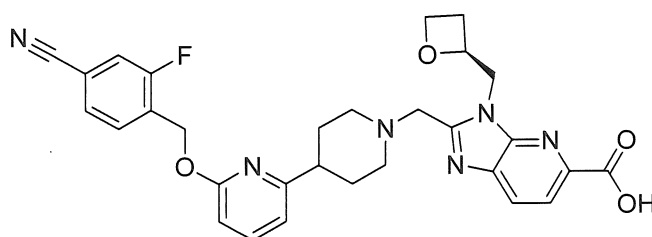
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 13 (5 g, 14,4 mmol) trong 5% MeOH:CH₂Cl₂ (60 mL) được xử lý bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (60 mL). Dung dịch hai pha được khuấy mạnh trong 30 phút và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-(((6-(4-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)-3-flobenzonitril (4,4 g, định lượng) dưới dạng chất bán rắn.

Bước 2

Bổ sung hợp chất trung gian 23 (1,40 g, 5,06 mmol) và K_2CO_3 (3,50 g, 25,3 mmol) vào bình chứa dung dịch 4-(((6-(4-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (1,58 g, 5,06 mmol) trong MeCN (15 mL). Huyền phù thu được được khuấy trong 2 giờ ở 50°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được xử lý bằng nước (30 mL), để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước: MeCN (2:1) (2 x 30 mL) và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra methyl (S)-2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (2,47 g, 86%) dưới dạng chất rắn. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (dt, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,17 (dd, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,23 (dd, 1H), 4,77-4,58 (m, 3H), 4,38 (dt, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,46 (d, 4H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,62 (t, 4H), 2,50-2,38 (m, 1H).

Bước 3

Bổ sung 1,4 đương lượng LiOH (0,14 g, 6,1 mmol) vào bình chứa dung dịch methyl (S)-2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (2,5 g, 4,3 mmol) trong hỗn hợp iPrOH và THF tỷ lệ 1:1 (140 mL) và dung dịch thu được được gia nhiệt ở 45°C trong 15 giờ. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50 mL) và axit hóa đến độ pH khoảng bằng 6 bằng axit xitric trong nước. Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được làm khô và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (10% MeOH trong CH_2Cl_2) để thu được hợp chất Ví dụ 5A-01 (0,86 g, 35%) dưới dạng chất rắn. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,18 (dd, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,81-4,58 (m, 3H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,46 (dd, 1H). LC-MS(ES⁺): 557,2 (M+H).



Ví dụ 6A-01

Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-
[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic

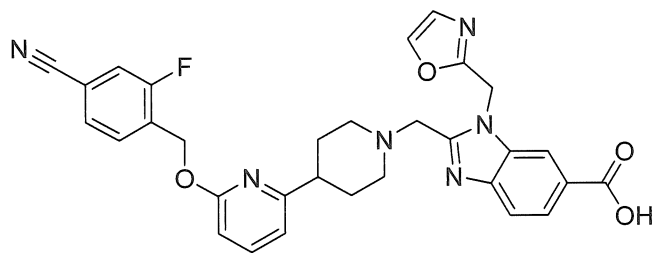
Bước 1

Bổ sung MeCN (886 mL), K₂CO₃ (89,0 g, 644 mmol) và hợp chất trung gian 27 (52,4 g, 177 mmol) vào bình 3 cổ dung tích 3L có lắp cánh khuấy cơ học đã nạp hợp chất trung gian 4 (106 g, 161 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào bình Erlenmeyer dung tích 4L và pha loãng bằng 1,8L nước. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ để thu được huyền phù màu vàng nhạt. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong tủ chân không ở 45°C qua đêm để thu được hợp chất methyl (S)-2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat mong muốn (88,6 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61-7,74 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,11-5,26 (m, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,43-4,60 (m, 1H), 4,37 (dt, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 3H), 2,87-3,01 (m, 2H), 2,66-2,81 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,52 (br s, 3H), 2,24 (q, 2H), 1,64-1,81 (m, 3H); LC-MS(ES⁺): 571,5 (M+H).

Bước 2

Nạp methyl (S)-2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat (35,5 g, 62,21 mmol) vào bình 3 cổ dung tích 1L có lắp cánh khuấy cơ học ở trên đầu. Bổ sung MeCN (350 mL) và nước (70 mL) vào bình này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút để tạo thành huyền phù đặc. LiOH•H₂O (2,92 g, 68,4 mmol) được bổ sung từ từ dưới dạng chất rắn. Huyền phù thu được được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng từng giọt dung dịch axit xitric 1,0M (15,5 mL) cho đến khi độ pH của huyền phù đạt đến khoảng bằng 5. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, các chất rắn này được rửa bằng ~20 ml nước và sau đó làm khô trong dòng N₂ trong 4 giờ. Các chất rắn

được làm khô trong 72 giờ nữa ở 40°C trong tủ chân không để làm khô để thu được hợp chất Ví dụ 6A-01 (31,2 g, 90%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (br s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,93-5,03 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 2,93-3,06 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,25 (d, 2H), 2,05-2,21 (m, 1H), 1,73 (d, 3H), 1,47-1,67 (m, 1H); LC-MS(ES⁺): 557,6 (M+H).



Ví dụ 7A-01

Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic

Bước 1

Bổ sung K₂CO₃ (1,04 g, 6,63 mmol) vào huyền phù chứa muối oxazol-2-ylmetanamin HCl (491 mg, 3,65 mmol) và hợp chất trung gian 29 (800 mg, 3,32 mmol) trong DMF (5 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Muối oxazol-2-ylmetanamin HCl bổ sung (100 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 30 phút ở 60°C. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (60 mL). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại màu cam được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (12 g silicagel, gradient 0-50% EtOAc/heptan) để thu được *tert*-butyl 4-nitro-3-((oxazol-2-ylmetyl)amino)benzoat (764 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu cam. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,48 (br s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,72 (d, 2H), 1,60 (s, 9H).

Bước 2

Bổ sung 10% paladi trên cacbon (1,5 g, 10% khối lượng/khối lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-nitro-3-((oxazol-2-ylmetyl)amino)benzoat (15 g, 47 mmol) trong THF (100 mL), và hỗn hợp được sau đó khuấy trong 50 psi H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sau đó lọc qua Celite® để thu được dung dịch sẫm màu. Dịch lọc được lọc qua đệm Celite® thứ hai và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được *tert*-butyl 4-amino-3-((oxazol-2-ylmetyl)amino)benzoat (13,1 g, 92%) dưới dạng bột sẫm màu. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,56 (s, 9H).

Bước 3

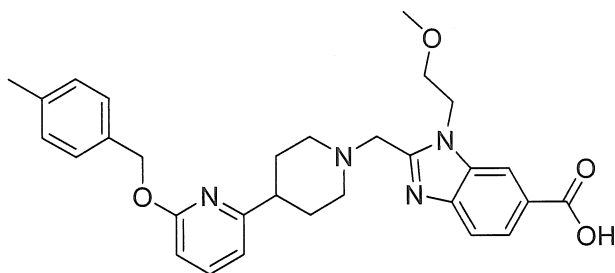
Bổ sung 2-clo-1,1,1-trimethoxy etan (9,0 ml, 65 mmol) và pTSA•H₂O (400 mg, 2,1 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-amino-3-((oxazol-2-ylmetyl)amino)benzoat (13 g, 45 mmol) trong MeCN (100 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Sau đó phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (120 g silicagel, gradient 0-100% EtOAc/heptan) để thu được *tert*-butyl 2-(clometyl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (11,6 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,19 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 1,62-1,66 (m, 9H).

Bước 4

Bổ sung K₂CO₃ (16,1 g, 116 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl 2-(clometyl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (10,1 g, 29 mmol) và hợp chất trung gian 4 (11,2 g, 29,1 mmol) trong MeCN (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ và sau đó pha loãng bằng nước (200 mL) và khuấy thêm 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được *tert*-butyl 2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (16,23 g, 89%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,80 (d, 2H), 2,46 (d, 1H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,35-1,43 (m, 2H).

Bước 5

Bổ sung TFA (40 ml, 530 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-((4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (31,1 g, 50,0 mmol) trong DCE (300 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ và sau đó từ từ làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong MeOH (100 mL) và nước (300 mL). Bổ sung từng giọt dung dịch NaHCO₃ bão hòa (85 mL) vào để đưa dung dịch đến độ pH khoảng bằng 70. Chất rắn thu được được khuấy để tạo hạt trong 3 giờ, và sau đó thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất Ví dụ 7A-01 (27,3 g, 96%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,93 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,81 (d, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,10 (t, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,36-1,46 (m, 2H); LC-MS(ES⁺): 568,3 (M+H).



Ví dụ 8A-01

Amoni 2-((4-(6-((4-Metylbenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Bổ sung hợp chất trung gian 35 (20 mg, 47 μmol) vào lọ dung tích 1 dram (3,697 ml) sau đó là rượu 4-metylbenzyl (100 μmol). Bổ sung THF (500 μL) vào đó, sau đó là Tsunoda Reagent (xyanometylen tributyl phosphoran, 0,5M trong THF, 400 μL, 0,20 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong MeOH (1 mL). Bổ sung dung dịch NaOH 1M (0,15 ml, 150 μmol) vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ và sau đó giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản

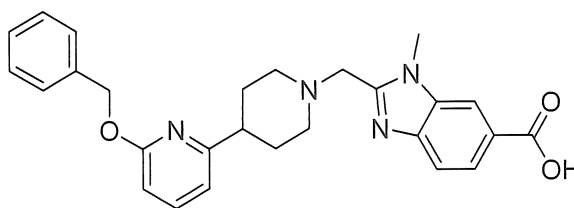
phẩm thô được tinh chế bằng SFC điều chế để thu được hợp chất Ví dụ 8A-01 (10,7 mg, 45%). Phương pháp SFC (Cột: Phenomenex Biphenyl 4,6 x150 mm), 5 μ m; Pha động A: CO₂ (thể tích/thể tích); Pha động B: Metanol với 0,2% NH₄OH (thể tích/thể tích) 85% CO₂ / 15% Metanol với 0,2% NH₄OH tuyến tính trong 8 phút, Giữ ở 70% CO₂ / 30% Metanol với 0,2% NH₄OH đến 10 phút. Lưu lượng: 75 ml/phút. Đồi áp: 120 Bar; Thời gian lưu 2,56 phút; LC-MS(ES⁺): 515,4 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 3 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để tổng hợp hợp chất Ví dụ 8A-01 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có thể bao gồm phương pháp sắc ký silicagel, HPLC, hoặc kết tinh từ hỗn hợp phản ứng. Các hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng các chất trung tính hoặc các muối cộng axit hoặc bazơ.

Bảng 3

Ví dụ số	Tên	Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)
8A-02	Axit 2-(((4-(6-((4-cyano-3-methylbenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic	540,4	2,47
8A-03	Axit 2-(((4-(6-((4-clo-2,5-diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic	571,4	2,70

Ví dụ số	Tên	Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)
8A-04	Axit 2-((4-(6-((4-clo-2,6-diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic	571,4	2,67



Ví dụ 9A-01

Axit 2-((4-(6-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Bước 1

Hỗn hợp hợp chất trung gian 36 (100 mg, 0,251 mmol), rượu benzylic (48,2 mg, 0,446 mmol), BINAP (23,2 mg, 0,0373 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,2 mg, 0,0166 mmol) và Cs_2CO_3 (123 mg, 0,378 mmol) trong PhMe (2 mL) được khuấy ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp màu nâu được pha loãng bằng DCM (50 mL) và lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 20:1) để thu được metyl 2-((4-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (99,7 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59-7,70 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,91 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (br s, 1H), 2,14-2,38 (m, 4H).

Bước 2

Bổ sung dung dịch NaOH 3,0M (2,0 mL, 6,0 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-((4-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-

benzo[d]imidazol-6-carboxylat (90,0 mg, 0,191 mmol) trong MeOH (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch HCl 1M và huyền phù đặc thu được được chiết bằng (DCM:MeOH 10:1, 2 x 40 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn màu vàng được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 100 x 19 mm x 5 µm; Pha động: từ 5% MeCN trong nước [0,1% TFA] đến 95% MeCN trong nước [0,1% TFA]; Bước sóng: 220 nm; Lưu lượng: 25 ml/phút) để thu được hợp chất Ví dụ 9A-01 (33 mg, 28%) dưới dạng chất rắn. Do dung môi tinh chế, hợp chất cuối cùng có thể là muối trifloaxetat. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (br s, 1H), 2,14-2,37 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 457,1 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 4 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để tổng hợp hợp chất Ví dụ 9A-01 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC. Do dung môi tinh chế, các hợp chất cuối cùng được tách bằng cách sử dụng các phương pháp PF-AB01 và PF-AB10 có thể là các muối trifloaxetat, trong khi các hợp chất được tách bằng cách sử dụng phương pháp PF-CD05 có thể là các muối amoni.

Bảng 4

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
9A-02	Axit 2-{[4-(6-{[2-flu-4-(triflometyl)benzyl]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl}-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	543	3,073	PF-AB01
9A-03	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	493	2,897	PF-AB01
9A-04	Axit 2-[(4-{6-[(2,6-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	493	2,333	PF-CD05
9A-05	Axit 2-[(4-{6-[(4-clobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	491	2,934	PF-AB01
9A-06	Axit 2-[(4-{6-[(2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	475	2,86	PF-AB01

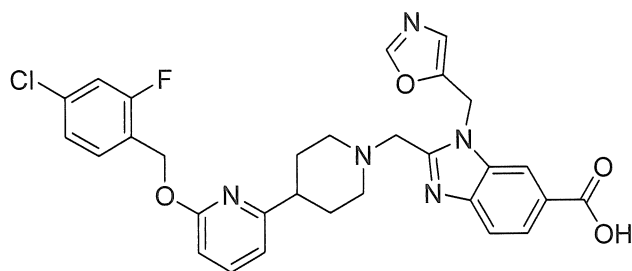
Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
9A-07	Axit 2-[(4-{6-[(4-clobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	491	2,9	PF-AB01
9A-08	Axit 2-[(4-{6-[(2,3-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	493	2,883	PF-AB01
9A-09	Axit 1-metyl-2-{[4-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	541	3,087	PF-AB01
9A-10	Axit 1-metyl-2-{[4-(6-{[2-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	541	3,031	PF-AB01
9A-11	Axit 1-metyl-2-[(4-{6-[(2-metylbenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	471	2,917	PF-AB01

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
9A-12	Axit 2-[(4-{6-[(3-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	482	2,681	PF-AB01
9A-13	Axit 1-metyl-2-{[4-(6-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	525	3,056	PF-AB01
9A-14	Axit 2-[(4-{6-[(2,5-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	493	2,897	PF-AB01
9A-15	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	482	2,753	PF-AB01

*Khối lượng phân tử phát hiện được: MS(ES⁺): như (M+H)

** Phương pháp tinh chế HPLC PF-AB01: Pha động A: 0,0375% TFA trong H₂O. Pha động B: 0,01875% TFA trong MeCN. Điều kiện ban đầu: B: 1%, A: 99%. Gradient: B: 1%, A: 99% đến B: 5%, A: 95% từ t = 0,00 phút đến 0,60 phút, sau đó đến B: 100% từ t = 0,60 phút đến 4,00 phút, sau đó đến B: 1%, A: 99% từ t = 4,00 phút đến 4,30 phút, giữ cho đến t = 4,70 phút. Lưu lượng = 0,8 ml/phút, thể tích tiêm 2 µL.

** Phương pháp tinh chế HPLC PF-CD05: Pha động A: 0,05% NH₄OH trong H₂O. Pha động B: 100% MeCN. Các điều kiện ban đầu: B: 5%, A: 95%. Gradient: B: 5%, A: 95% đến B: 100%, từ t = 0,50 phút đến 3,40 phút, giữ cho đến t = 4,20 phút sau đó đến B: 5%, A: 95% từ t = 4,21 phút đến 4,70 phút, giữ đến t = 4,70 phút. Lưu lượng = 0,8 ml/phút, thể tích tiêm 2 μ L.



Ví dụ 10A-01

Axit 2-[(4-{6-[(4-Clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic

Bước 1

Bổ sung từ từ Et₃N (460 mg, 4,55 mmol) vào dung dịch không màu chứa methyl 3-flo-4-nitrobenzoat (302 mg, 1,52 mmol) và oxazol-5-ylmetanamin (164 mg, 1,67 mmol) trong DMF (5,0 mL) ở 20°C. Dung dịch màu nâu được khuấy ở 60°C trong 36 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và rửa bằng H₂O (50 mL). Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (10-100% EtOAc/PE) để thu được methyl 4-nitro-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (320 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu cam. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,26 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,96 (s, 3H).

Bước 2

Bổ sung 10% Pd/C (10,3 mg) vào huyền phù màu vàng chứa methyl 4-nitro-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (67 mg, 0,24 mmol) trong MeOH (8 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 atm H₂ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng MeOH (20 mL). Sau đó các lớp hữu cơ gom lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được methyl 4-amino-3-((oxazol-5-

ylmethyl)amino)benzoat (56 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS(ES⁺): 247,9 (M+H).

Bước 3

Bổ sung Et₃N (114 mg, 1,12 mmol, 0,15 mL) vào dung dịch màu vàng chứa hợp chất trung gian 5 (85 mg, 0,22 mmol), 4-amino-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat (55,5 mg, 0,224 mmol) và HATU (111 mg, 0,292 mmol) trong DMF (2 mL). Dung dịch màu vàng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được sau đó rót vào H₂O (8 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc) để thu được methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat (58 mg, 43%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS(ES⁺): 630,0 (M+Na).

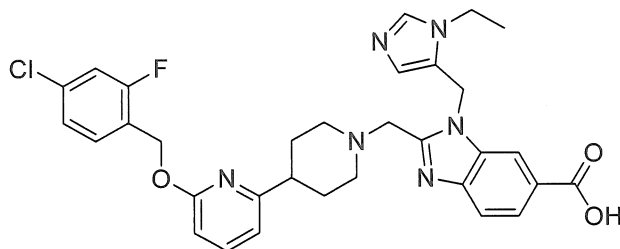
Bước 4

Dung dịch màu vàng chứa methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat (58 mg, 0,095 mmol) trong AcOH (0,5 mL) được khuấy ở 60°C trong 3 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phần còn lại màu vàng được trung hòa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa và chiết bằng DCM (3 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (56 mg, 99%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS(ES⁺): 612,0 (M+Na).

Bước 5

Bổ sung dung dịch NaOH 2M (0,0949 mL, 0,190 mmol) vào dung dịch chứa methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (56 mg, 0,095 mmol) trong THF (1 mL) và MeOH (0,2 mL). Khuấy dung dịch màu vàng ở 25°C trong 16 giờ và sau đó để yên trong 48 giờ ở 25°C. Cô đặc dung dịch màu vàng trong điều kiện áp suất giảm và sau đó hòa tan phần còn lại trong H₂O (5 mL), axit hóa đến độ pH khoảng

bằng 5 bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng DCM (5 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm x 5 μ m; Pha động: từ 5% MeCN trong nước [0,1% TFA] đến 95% MeCN trong nước [0,1% TFA]; Bước sóng: 220 nm; Lưu lượng: 25 ml/phút) để thu được hợp chất Ví dụ 10A-01 (22 mg, 33%) dưới dạng chất rắn. Do dung môi tinh chế, hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng muối trifloaxetat. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,07 (br s, 1H), 2,17-2,33 (m, 4H); LC-MS(ES $^+$): 576,1 (M+H).



Ví dụ 10A-02

Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic

Bước 1

Bổ sung (1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)metanamin (104 mg, 0,829 mmol) và NaHCO_3 (348 mg, 4,15 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 29 (200 mg, 0,829 mmol) trong DMF (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0 đến 5% MeOH/DCM) để thu được tert-butyl 3-(((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat (105 mg, 37%) dưới dạng dầu màu đỏ nhạt. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,23 (d, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,00 (q, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,47 (t, 3H).

Bước 2

Bổ sung bột Fe (59,2 mg, 1,06 mmol) và NH₄Cl (292 mg, 5,46 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)amino)-4-nitrobenzoat (105 mg, 0,303 mmol) trong MeOH (3 mL) và H₂O (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-amino-3-(((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)amino)benzoat (93 mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3

Bổ sung HATU (66,2 mg, 0,174 mmol) vào dung dịch màu vàng nhạt chứa hợp chất trung gian 5 (55 mg, 0,15 mmol) và DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 10 phút. Dung dịch tert-butyl 4-amino-3-(((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)amino)benzoat (45,9 mg, 0,145 mmol) và DIPEA (56,3 mg, 0,436 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (10 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl (3 x 20 mL), nước muối (2 x 20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (5% MeOH/DCM) để thu được tert-butyl 4-amino-3-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-N-((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)axetamido)benzoat (60 mg, 61%) dưới dạng gồm màu nâu nhạt. LC-MS(ES⁺): 699,4 (M+Na).

Bước 4

Dung dịch màu nâu nhạt chứa tert-butyl 4-amino-3-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-N-((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-axetamido)benzoat (60 mg, 0,089 mmol) trong AcOH (2 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để loại bỏ AcOH để thu được tert-butyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-((1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (56 mg, 96%) dưới dạng gồm màu nâu nhạt, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS(ES⁺): 681,3 (M+Na).

Bước 5

Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch màu nâu nhạt chứa tert-butyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (56 mg, 0,085 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (10°C) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm x 5 µm; Pha động: từ 5% MeCN trong nước [0,1% TFA] đến 95% MeCN trong nước [0,1% TFA]; Bước sóng: 220 nm; Lưu lượng: 25 ml/phút) để thu được hợp chất Ví dụ 10A-02 (37 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu be. Do dung môi tinh chế, hợp chất có thể được tách dưới dạng muối trifloaxetat. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,36 (q, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,06 (t, 1H), 2,14-2,40 (m, 4H), 1,58 (t, 3H); LC-MS(ES⁺): 603,1 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 5 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để tổng hợp các hợp chất Ví dụ 10A-01 hoặc 10A-02 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có thể bao gồm phương pháp sắc ký silicagel, HPLC, hoặc kết tinh từ hỗn hợp phản ứng. Các hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng các chất trung tính hoặc các muối cộng axit hoặc bazơ.

Bảng 5

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-03	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(4,4-dimetyloxetan-2-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 1	Cột: OD-H 4,6 x 100 mm, 5 μ m Pha động A: CO ₂ ; Pha động B: MeOH với 0,2% NH ₄ OH; 80:20 A/B Giữ trong 10 phút, Nhiệt độ cột: 40 °C, Đối áp: 150 Bar, Lưu lượng: 1,5 ml/phút. Thời gian lưu = 4,53 phút. LC-MS(ES ⁺): 593,4 (M+H).
10A-04	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(4,4-dimetyloxetan-2-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 2	Cột: OD-H 4,6 x 100 mm, 5 μ m; Pha động A: CO ₂ ; Pha động B: MeOH với 0,2% NH ₄ OH; 80:20 A/B Giữ trong 10 phút, Nhiệt độ cột: 40 °C, Đối áp: 150 Bar, Lưu lượng: 1,5 ml/phút. Thời gian lưu = 4,00 phút. LC-MS(ES ⁺): 593,4 (M+H).
10A-05	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,62-7,46 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,60-2,38 (m, 3H), 1,92 (m, 4H). MS(ES ⁺): 549,3 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-06	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[4-(propan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,62-7,46 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,60-2,38 (m, 3H), 1,92 (m, 4H). MS(ES ⁺): 549,3 (M+H).
10A-07	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,39 (q, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,43 (d, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,29 (m, 4H), 1,57 (t, 3H). MS(ES ⁺): 604,3 (M+H).
10A-08	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,75 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,53 (t, 4H), 2,89-2,74 (m, 1H), 2,70-2,46 (m, 5H). MS(ES ⁺): 566,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-09	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,24-8,11 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,99 (d, 2H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,79 (dd, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,56-2,33 (m, 2H), 1,21 (d, 3H). MS(ES ⁺): 572,1 (M+H).
10A-10	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,22-8,09 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,35 (m, 3H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,71-4,56 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,57-2,38 (m, 2H), 1,22 (d, 3H). MS(ES ⁺): 581,0 (M+H).
10A-11	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,80 (brs, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,22 (m, 5H). MS(ES ⁺): 566,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-12	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H). MS(ES ⁺): 606,0 (M+H).
10A-13	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,07 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,78-5,59 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,74-3,41 (m, 4H), 1,55 (d, 3H). MS(ES ⁺): 591,1 (M+H).
10A-14	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,08 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 6,46 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,80-5,58 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,54 (d, 3H). MS(ES ⁺): 582,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-15	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44-8,28 (m, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71-7,51 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,90 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,47 (d, 3H). MS(ES ⁺): 582,1 (M+H).
10A-16	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51-8,40 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,86 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,67-3,36 (m, 4H), 3,24 (s, 1H), 1,49 (d, 3H). MS(ES ⁺): 591,1 (M+H).
10A-17	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,86 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,25-3,88 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 1,47 (d, 3H). MS(ES ⁺): 582,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-18	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,29-7,13 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,90 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,49 (d, 3H). MS(ES ⁺): 591,1 (M+H).
10A-19	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	LCMS E(4-302) XBridge C18 2,1 x 50 mm, 5 μm; Pha động: 1,0% MeCN trong nước (0,1% TFA) đến 5% MeCN trong nước (0,1% TFA) trong 0,6 phút; sau đó từ 5% MeCN trong nước (0,1% TFA) đến 100% MeCN (0,1% TFA) trong 3,4 phút; sau đó trở lại 1,0% ACN trong nước (0,1% TFA) cho đến 4,3 phút, và giữ 0,7 phút. Lưu lượng : 0,8 ml/phút. Thời gian lưu = 2,541 phút. MS(ES ⁺): 578,2 (M+H).
10A-20	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(4,5-dimethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	Cột: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm; Pha động A: 0,05% TFA trong nước (thể tích/thể tích); Pha động B: 0,05% TFA trong MeCN (thể tích/thể tích); Gradient: 95% H ₂ O/5% MeCN tuyến tính đến 5% H ₂ O/95% MeCN trong 4,0 phút, giữ ở 5% H ₂ O/95% MeCN đến 5,0 phút. Lưu lượng: 2 ml/phút. Thời gian lưu = 2,62 phút. MS(ES ⁺): 604,4 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-21	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz CD ₃ OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,03 (d, 2H), 5,38 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 4,15-3,91 (m, 2H), 3,81-3,50 (m, 3H), 3,45-3,34 (m, 2H), 1,58 (t, 3H), 1,52 (d, 3H). MS(ES ⁺): 619,1 (M+H).
10A-22	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25-8,02 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28-7,11 (m, 3H), 6,21 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,17 (d, 3H). MS(ES ⁺): 605,3 (M+H).
10A-23	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50-7,66 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,66 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,42 (br s, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 2,46-2,61 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,14 (d, 3H). MS(ES ⁺): 596,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-24	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35-8,14 (m, 3H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,27 (m, 4H). MS(ES ⁺): 568,0 (M+H).
10A-25	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)metyl}-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 6,48 (br s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,27 (t, 1H), 1,06 (d, 1H). MS(ES ⁺): 595,6 (M+H).
10A-26	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metoxycyclobutyl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33-7,17 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,16-2,96 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,87 (m, 4H). MS(ES ⁺): 593,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-27	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,11 (d, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,86 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,41 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,04-1,77 (m, 4H), 1,41 (s, 3H). MS(ES ⁺): 579,3 (M+H).
10A-27	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(oxetan-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75-7,55 (m, 6H), 6,84 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,87-4,72 (m, 6H), 3,92 (s, 2H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,06 (d, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 4H). MS(ES ⁺): 538,3 (M+H).
10A-28	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,43-2,20 (m, 3H). MS(ES ⁺): 605,2 (M+H).
10A-29	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,24 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,36-3,51 (m, 2H), 3,07 (br s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (br s, 4H). MS(ES ⁺): 591,0 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-30	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,27 (m, 4H). MS(ES ⁺): 589,2 (M+H).
10A-31	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07-6,92 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,30 (m, 4H). MS(ES ⁺): 589,2 (M+H).
10A-32	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50-7,59 (m, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,51 (br s, 2H), 4,32 (q, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,82-3,12 (m, 3H), 1,94-2,21 (m, 4H), 1,52 (t, 3H). MS(ES ⁺): 587,2 (M+H).
10A-33	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 3H), 6,38 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,22 (s, 4H). MS(ES ⁺): 577,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-34	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,80 (brs, 4H), 3,48 (brs, 4H). MS(ES ⁺): 568,2 (M+H).
10A-35	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,96-5,85 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,43-4,29 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 1,58 (t, 3H). MS(ES ⁺): 595,1 (M+H).
10A-36	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,13 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78-7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,41-5,28 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,44-3,34 (m, 4H), 2,55 (m, 4H). MS(ES ⁺): 590,0 (M+H).
10A-37	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,80 (d, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,53 (t, 4H). MS(ES ⁺): 581,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-38	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,75 (d, 1H), 6,52-6,44 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,55 (dd, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,40 (brs, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H), 0,60 (m, 4H). MS(ES ⁺): 589,1 (M+H).
10A-39	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-etyl-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,44 (q, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 1,49 (t, 3H). MS(ES ⁺): 523,2 (M+H).
10A-40	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48-8,39 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,41-2,18 (m, 4H), 1,76 (d, 6H). MS(ES ⁺): 536,9 (M+H).
10A-41	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,03 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,19 (m, 4H). MS(ES ⁺): 576,2 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-42	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,25 (m, 4H). MS(ES ⁺): 576,2 (M+H).
10A-43	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,27 (m, 5H). MS(ES ⁺): 567,1 (M+H).
10A-44	Axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07-6,92 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,41-2,20 (m, 4H). MS(ES ⁺): 560,1 (M+H).
10A-45	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (br s, 4H), 3,43 (br s, 4H). MS(ES ⁺): 577,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-46	Axit 1-[(4-tert-butyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,90 (s, 9H). MS(ES ⁺): 632,3 (M+H).
10A-47	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]methyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,75 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,58-7,73 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,09-5,21 (m, 1H), 4,71-4,80 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,27 (dt, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 2,98 (t, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,57 (br s, 1H), 2,24-2,42 (m, 2H), 1,09 (d, 3H). MS(ES ⁺): 571,7 (M+H).
10A-48	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,34-5,26 (m, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,53 (t, 4H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,69-2,49 (m, 5H). MS(ES ⁺): 566,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-49	Axit 2-[[[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (dd, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,70-4,49 (m, 3H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,77 (d, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,20 (d, 3H). MS(ES ⁺): 553,1 (M+H).
10A-50	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 4H). MS(ES ⁺): 539,2 (M+H).
10A-51	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (q, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,32 (t, 3H). MS(ES ⁺): 605,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-52	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,70 (q, 2H), 2,34-2,16 (m, 5H), 1,23 (t, 3H). MS(ES ⁺): 605,1 (M+H).
10A-53	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2-metyloxtan-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 5,43 (d, 2H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,55 (s, 3H). MS(ES ⁺): 579,1 (M+H).
10A-54	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,50 (dt, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,33 (ddd, 2H), 1,94-1,73 (m, 5H). MS(ES ⁺): 574,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-55	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (d, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,69-7,55 (m, 4H), 6,91 (dd, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,77-2,53 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,71 (m, 4H). MS(ES ⁺): 556,1 (M+H).
10A-56	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59-7,45 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,22 (dd, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,53-2,37 (m, 2H), 1,23 (d, 3H). MS(ES ⁺): 582,1 (M+H).
10A-57	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2R)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,07-6,92 (m, 2H), 6,24 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,27 (q, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,77-4,61 (m, 3H), 4,56 (dt, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,03 (t, 1H), 2,93-2,74 (m, 3H), 2,74-2,55 (m, 2H), 2,44 (t, 1H), 1,35 (d, 3H). MS(ES ⁺): 582,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-58	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41-8,28 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60-7,39 (m, 2H), 7,05-6,86 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,33 (s, 3H), 4,80 (dd, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,37 (dt, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,56-2,35 (m, 2H), 1,23 (d, 3H). MS(ES ⁺): 564,0 (M+H).
10A-59	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,62-7,48 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,55-4,36 (m, 3H), 4,19-3,96 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,43 (d, 3H). MS(ES ⁺): 585,1 (M+H).
10A-60	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,46-5,39 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,48 (td, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 5H). MS(ES ⁺): 565,4 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-61	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,44 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,76 (brs, 4H). MS(ES ⁺): 568,1 (M+H).
10A-62	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,57-4,47 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 1,54 (t, 3H). MS(ES ⁺): 596,1 (M+H).
10A-63	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)metyl}-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,09 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72-7,41 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,93 (d, 2H), 5,56-5,39 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,49-4,21 (m, 3H), 3,87 (dd, 2H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,61 (t, 3H), 1,37 (d, 3H). MS(ES ⁺): 609,2 (M+H).
10A-64	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (dd, 2H), 8,06 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,11 (m, 1H); 2,27 (m, 4H). MS(ES ⁺): 576,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-65	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,2-oxazol-3-yl)methyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,42 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,25 (d, 4H). MS(ES ⁺): 567,1 (M+H).
10A-66	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,60 (t, 3H). MS(ES ⁺): 594,1 (M+H).
10A-67	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,28-6,15 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,39 (m, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 1,62 (t, 3H), 1,44 (m, 3H). MS(ES ⁺): 618,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-68	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,2-oxazol-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,66 (brs, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,32-3,04 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,17 (m, 5H). MS(ES ⁺): 576,2 (M+H).
10A-69	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,53 (q, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,54 (t, 3H). MS(ES ⁺): 595,3 (M+H).
10A-70	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	LCMS Ultimate XB-C18, 3 μm , 3,0 x 50 mm; Pha động: A: H_2O (0,1% TFA), Pha động B: MeCN (0,1% TFA). Gradient: 1% B đến 5% B trong 1 phút; sau đó từ 5% B đến 100% B trong 5 phút; giữ ở 100% B trong 2 phút; trở lại 1,0% B ở 8,01 phút, giữ hai phút. Lưu lượng: 1,2 ml/phút. Thời gian lưu = 3,93 phút. MS(ES ⁺): 577,2 (M+H)

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-71	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,49 (td, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 4,03-4,92 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,19-3,00 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,40-2,18 (m, 5H). MS(ES ⁺): 565,4 (M+H).
10A-72	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,24 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,83 (br s, 2H), 4,37 (qd, 2H), 4,05 (q, 1H), 3,95 (br s, 2H), 3,79 (q, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,42 (br s, 2H), 3,07 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,30 (d, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,09 (td, 1H), 1,79 (td, 1H). MS(ES ⁺): 579,4 (M+H).
10A-73	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (q, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,16-4,28 (m, 1H), 3,86-3,99 (m, 3H), 3,77 (q, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,08 (br s, 1H), 2,16-2,35 (m, 5H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 1H). MS(ES ⁺): 579,4 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-74	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,12 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,41-5,26 (m, 3H), 5,06 (dd, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,70 (d, 4H), 2,61-2,49 (m, 1H). MS(ES ⁺): 567,0 (M+H).
10A-75	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (d, 1H), 8,40-8,17 (m, 2H), 7,79-7,66 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (q, 2H), 4,10-3,81 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,54 (t, 3H). MS(ES ⁺): 595,1 (M+H).
10A-76	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,37-8,13 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,88 (d, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,18 (m, 4H). MS(ES ⁺): 581,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
10A-77	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (q, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,52 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,69-2,46 (m, 5H). MS(ES ⁺): 558,1 (M+H).
10A-78	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, 1H), 8,00 (dd, 1,4 Hz, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,67-7,52 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,33-5,21 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,21-3,97 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 3H), 1,89 (m, 4H). MS(ES ⁺): 538,3 (M+H).
10A-79	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-methylazetidin-2-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,16-7,28 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,82 (td, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 2,71-2,85 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 1,80-2,01 (m, 4H). MS(ES ⁺): 578,0 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 6 dưới đây được điều chế bằng quy trình song song sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để

tổng hợp hợp chất Ví dụ 10A-01 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC. Do dung môi tinh chế, các hợp chất cuối cùng được tách bằng cách sử dụng các phương pháp PF-AB01 và PF-AB10 có thể là các muối trifloaxetat, trong khi các hợp chất được tách bằng cách sử dụng phương pháp PF-CD05 có thể là các muối amoni.

Bảng 6

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-01	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	603	2,716	PF-AB01
11A-02	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	620	2,637	PF-CD05
11A-03	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etylpyrrolidin-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,568	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-04	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metylpiperidin-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,549	PF-AB10
11A-05	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	607	2,962	PF-AB10
11A-06	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	618	3,041	PF-AB10
11A-07	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	620	2,602	PF-AB10
11A-08	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,559	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-09	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,369	PF-AB10
11A-10	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl piperidin-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,56	PF-AB10
11A-11	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(4-metylmorpholin-2-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	622	2,333	PF-AB10
11A-12	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[1-(2-metoxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	650	2,552	PF-AB10
11A-13	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[1-(2-metoxetyl)piperidin-3-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	650	2,572	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-14	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	593	2,901	PF-AB10
11A-15	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	575	2,37	PF-CD05
11A-16	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(xyclobutylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	563	3,029	PF-AB10
11A-17	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,926	PF-AB01
11A-18	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-etoxypropyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	581	2,831	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-19	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[4-(2-metoxymetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	634	2,368	PF-CD05
11A-20	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	608	2,382	PF-CD05
11A-21	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	589	3,002	PF-AB01
11A-22	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxymetylpropyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	581	3,003	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-23	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	576	2,236	PF-CD05
11A-24	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1H-pyrazol-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	575	2,409	PF-CD05
11A-25	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(4H-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	576	2,302	PF-CD05
11A-26	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	565	2,829	PF-AB01
11A-27	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2,2-diflopropyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	573	2,773	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-28	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	589	2,862	PF-AB01
11A-29	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	605	3,069	PF-AB01
11A-30	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	622	2,779	PF-AB10
11A-31	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	603	2,899	PF-AB10
11A-32	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	603	3,001	PF-AB01

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-33	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,986	PF-AB01
11A-34	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	592	2,397	PF-AB10
11A-35	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,94	PF-AB01
11A-36	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,84	PF-AB01
11A-37	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1H-imidazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	575	2,354	PF-CD05

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-38	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(3-metoxypropyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	567	2,703	PF-AB10
11A-39	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	603	2,455	PF-CD05
11A-40	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	593	2,907	PF-AB10
11A-41	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	589	2,695	PF-AB01
11A-42	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,974	PF-AB01

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-43	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	589	2,808	PF-AB01
11A-44	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,801	PF-AB01
11A-45	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-yl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	567	2,721	PF-AB10
11A-46	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2R)-1-metoxipropan-2-yl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	567	2,723	PF-AB10
11A-47	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,481	PF-CD05

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-48	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,481	PF-CD05
11A-49	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	593	2,87	PF-AB10
11A-50	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	608	2,775	PF-AB01
11A-51	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3,3-difloxylobutyl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	599	2,853	PF-AB10
11A-52	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[1-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,964	PF-AB01

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-53	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,762	PF-AB01
11A-54	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[(2R)-1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	606	2,599	PF-AB10
11A-55	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,492	PF-CD05
11A-56	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(4-metoxypiperidin-1-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	636	2,742	PF-AB01
11A-57	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	617	2,934	PF-AB10

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-58	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	589	2,428	PF-CD05
11A-59	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,347	PF-CD05
11A-60	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[1-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,471	PF-CD05
11A-61	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(6-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	600	2,583	PF-AB10
11A-62	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	619	2,413	PF-CD05

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-63	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	608	2,745	PF-AB01
11A-64	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(5-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	616	2,401	PF-CD05
11A-65	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	607	2,912	PF-AB10
11A-66	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,305	PF-CD05
11A-67	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[1-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	604	2,379	PF-CD05

Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-68	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	579	2,924	PF-AB10
11A-69	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oxazol-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	576	2,465	PF-CD05
11A-70	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	589	2,378	PF-CD05
11A-71	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,73	PF-AB01
11A-72	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic	590	2,381	PF-CD05

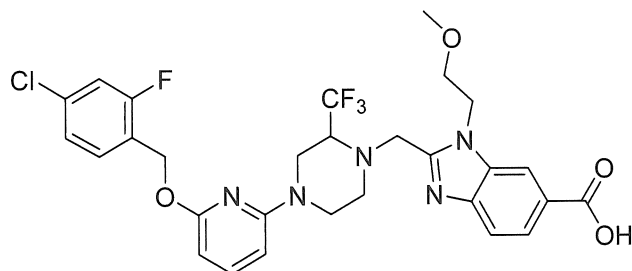
Ví dụ số	Tên	*Khối lượng phân tử phát hiện được	Thời gian lưu (phút)	**Phương pháp
11A-73	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	591	2,811	PF-AB10
11A-74	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-{[1-(metoxymetyl)xyclobutyl]metyl}-1H-benzimidazol-6-carboxylic	607	2,757	PF-AB10

*Khối lượng phân tử phát hiện được: MS(ES⁺): như (M+H)

**Phương pháp tinh chế HPLC PF-AB01: Pha động A: 0,0375% TFA trong H₂O. Pha động B: 0,01875% TFA trong MeCN. Các điều kiện ban đầu: B: 1%, A: 99%. Gradient: B: 1%, A: 99% đến B: 5%, A: 95% từ t = 0,00 phút đến 0,60 phút, sau đó đến B: 100% từ t = 0,60 min đến 4,00 phút, sau đó đến B: 1%, A: 99% từ t = 4,00 phút đến 4,30 phút, giữ cho đến t = 4,70 phút. Lưu lượng = 0,8 ml/phút, thể tích tiêm 2 µL.

**Phương pháp tinh chế HPLC PF-AB10: Pha động A: 0,0375% TFA trong H₂O. Pha động B: 0,01875% TFA trong MeCN. Các điều kiện ban đầu: B: 10%, A: 90%. Gradient: B: 10%, A: 90% từ t = 0,00 phút đến 0,50 phút, sau đó đến B: 100% từ t = 0,60 phút đến 4,00 phút, sau đó đến B: 10%, A: 90% từ t = 4,00 phút đến 4,30 phút, giữ cho đến t = 4,70 phút. Lưu lượng = 0,8 ml/phút, thể tích tiêm 2 µL.

**Phương pháp tinh chế HPLC PF-CD05: Pha động A: 0,05% NH₄OH trong H₂O. Pha động B: 100% MeCN. Điều kiện ban đầu: B: 5%, A: 95%. Gradient: B: 5%, A: 95% đến B: 100%, từ t = 0,50 phút đến 3,40 phút, giữ cho đến t = 4,20 phút sau đó đến B: 5%, A: 95% từ t = 4,21 phút đến 4,70 phút, giữ cho đến t = 4,70 phút. Lưu lượng = 0,8 ml/phút, thể tích tiêm 2 μ L.



Ví dụ 12A-01

Axit 2-((4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 1

Ví dụ 12A-02

Axit 2-((4-(6-((4-Clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 2

Bước 1

Bổ sung NaH (4,48 g, 112 mmol, huyền phù 60%) vào dung dịch chứa rượu 4-clo-2-flobenzyllic (15,0 g, 93,4 mmol) trong DMF (250 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 40 phút, 2,6-diclopyridin (16,6 g, 112 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 15°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (1 L) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (500 mL), nước muối (500 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (PE) để thu được 2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (19,2 g, 75%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,55 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,40 (s, 2H).

Bước 2

Bổ sung hợp chất trung gian 19 (111 mg, 0,393 mmol), tetrabutylamoni iodua (145 mg, 0,39 mmol) và N,N-diisopropyletyl amin (152 mg, 1,18 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(triflometyl)piperazin-1-carboxylat (100 mg, 0,393 mmol) trong MeCN (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 150°C trong 1 giờ trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng TLC điều chế (33% EtOAc/PE) để thu được metyl 2-((4-(tert-butoxycarbonyl)-2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (100 mg, 51%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ES⁺): 501,1 (M+H).

Bước 3

Bổ sung HCl-EtOAc (5 mL) vào dung dịch chứa metyl 2-((4-(tert-butoxycarbonyl)-2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (100 mg, 0,2 mmol) trong EtOAc (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong DCM (10 mL), rửa bằng dung dịch nước K₂CO₃ bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl 1-(2-metoxyletyl)-2-((2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (42 mg, 53%) dưới dạng dầu màu vàng. MS(ES⁺): 401,0 (M+H).

Bước 4

Bổ sung 2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (61,2 mg, 0,225 mmol), Pd₂(dba)₃ (20,6 mg, 0,1 mmol), BINAP (28 mg, 0,045 mmol) và Cs₂CO₃ (220 mg, 0,674 mmol) vào dung dịch chứa metyl 1-(2-metoxyletyl)-2-((2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (90 mg, 0,22 mmol) trong PhCH₃ (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (33% EtOAc/PE) để thu được sản phẩm triệt quang dưới dạng dầu màu vàng. Hỗn hợp triệt quang này được tách bằng SFC bất đối xứng điều chế (Cột: Whelk-01 250 x 30 mm x 10 µm; Pha động: 45% isopropanol (1% NH₄OH) / CO₂ Lưu lượng: 50 ml/phút) để thu được các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của metyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(triflometyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxyletyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat:

Chất đồng phân đối ảnh 1: (28 mg, 20%); thời gian lưu (15,98 phút);

Chất đồng phân đối ảnh 2: (33 mg, 23%); thời gian lưu (20,92 phút).

Bước 5

Bổ sung dung dịch NaOH 2M (1 mL) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh 1 thu được ở bước 4 (28 mg, 0,044 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0°C và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH khoảng bằng 4. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm x 5 µm; Pha động: gradient từ 55% MeOH trong nước [0,1% TFA] đến 75% MeOH trong nước [0,1% TFA]; 10 phút; Bước sóng: 220 nm; Lưu lượng: 25 ml/phút) để thu được hợp chất Ví dụ 12A-01 (12,2 mg, 37%) dưới dạng chất rắn. Do dung môi tinh chế, hợp chất có thể được tách dưới dạng muối trifloaxetat. Số liệu LC-MS phân tích: Xtimate C18 5 x 30 mm, 3 µm; Pha động: 1% MeCN trong nước (0,1% TFA) đến 5% MeCN trong nước (0,1% TFA) trong 1 phút; sau đó từ 5% MeCN trong nước (0,1% TFA) đến 100% MeCN (0,1% TFA) trong 5 phút; giữ ở 100% MeCN (0,1% TFA) trong 2 phút; trở lại 1,0% MeCN trong nước (0,1% TFA) ở 8,01 phút, và giữ 2 phút. Lưu lượng: 1,2 ml/phút; Thời gian lưu 4,465 phút, MS(ES⁺): 622,2 (M+H).

Hợp chất Ví dụ 12A-02 được điều chế theo cách tương tự từ chất đồng phân đối ảnh 2 thu được ở bước 4 (33 mg, 0,052 mmol) và được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế giống như vậy để thu được hợp chất Ví dụ 12A-02 (9,8 mg, 28%) dưới dạng chất rắn. Do dung môi tinh chế, hợp chất có thể được tách dưới dạng muối trifloaxetat. Số liệu LC-MS phân tích: Thời gian lưu 4,469 phút, MS(ES⁺): 622,2 (M+H).

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 7 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để tổng hợp các hợp chất Ví dụ 12A-01 và 12A-02 sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách

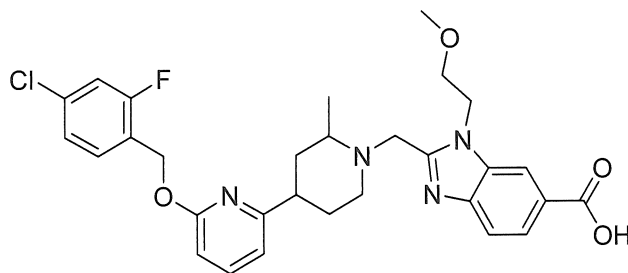
trương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có thể bao gồm phương pháp sắc ký silicagel, HPLC, hoặc kết tinh từ hỗn hợp phản ứng. Các hợp chất cuối cùng có thể được tách dưới dạng các chất trung tính hoặc các muối cộng axit hoặc bazơ.

Bảng 7

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
12A-03	Axit 2-[(7-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl)metyl]-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,60 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,71-3,42 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 0,87 (d, 2H), 0,67 (t, 2H). MS(ES ⁺): 580,0 (M+H).
12A-04	Axit 2-[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-xyclopropylpiperazin-1-yl]metyl]-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,38 (d, 2H), 5,29 (d, 1H), 4,64-4,80 (m, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,36-3,49 (m, 2H), 3,08 (t, 1H), 2,61 (br s, 1H), 0,98-1,10 (m, 1H), 0,73-0,89 (m, 2H), 0,57-0,72 (m, 1H), 0,37-0,50 (m, 1H). MS(ES ⁺): 594,0 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
12A-05	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,44 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,46-5,35 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (d, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 1,09 (d, 3H). MS(ES ⁺): 596,3 (M+H).
12A-06	Axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2,2-dimetylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,87-3,62 (m, 6H), 1,41 (s, 6H). MS(ES ⁺): 582,3 (M+H).
12A-07	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-etylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,56-4,74 (m, 3H), 4,07 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,49-3,73 (m, 3H), 3,37 (br s, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,08 (t, 3H). MS(ES ⁺): 582,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
12A-08	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,62-7,51 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,68 (q, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 1,40 (d, 3H). MS(ES ⁺): 541,0 (M+H).
12A-09	Axit 2-{[(2R)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,02 (d, 2H), 4,66-4,81 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,69-3,92 (m, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,09-3,26 (m, 2H), 1,32 (t, 2H). MS(ES ⁺): 584,2 (M+H).
12A-10	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	Cột: AD-H 4,6 x 100 mm, 5 μm; Pha động A: CO ₂ ; Pha động B: Metanol với 0,2% NH ₄ OH; 60:40 A/B Giữ trong 5 phút, Nhiệt độ cột: 40 °C, Đối áp: 120 Bar, Lưu lượng: 1,5 ml/phút. Thời gian lưu: 3,035, MS(ES ⁺): 568,3 (M+H).
12A-11	Axit 2-{[(2R)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic	Cột: AD-H 4,6 x 100 mm, 5 μm; Pha động A: CO ₂ ; Pha động B: Metanol với 0,2% NH ₄ OH; 60:40 A/B Giữ trong 5 phút, Nhiệt độ cột: 40 °C, Đối áp: 120 Bar, Lưu lượng: 1,5 ml/phút. Thời gian lưu: 3,035, MS(ES ⁺): 568,3 (M+H).



Ví dụ 13A-01 và 13A-02

Axit *trans* 2-{[4-{6-[(4-Clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2

Ví dụ 13A-03 và 13A-04

Axit *cis* 2-{[4-{6-[(4-Clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperidin-1-yl]metyl}-1-(2-metoxetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2

Bước 1

Hỗn hợp của 2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-6-(2-metylpiperidin-4-yl)pyridin (350 mg, 0,86 mmol) [được điều chế dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể bằng cách tương tự như cách được được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 3], hợp chất trung gian 19 (220 mg, 0,78 mmol) và K₂CO₃ (540 mg, 3,9 mmol) trong MeCN (6 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng EtOAc/PE (1:1) để thu được metyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1-(2-metoxetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (250 g, 55%, dầu màu vàng) dưới dạng hỗn hợp của bốn chất đồng phân lập thể. Hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể được tách bằng SFC trên cột bất đối xứng sử dụng điều kiện 1 dưới đây để tạo ra các đỉnh rõ ràng 1, 3 và 4, cùng với đỉnh 2 không thuần túy. Đỉnh 2 được tinh chế lại bằng SFC sử dụng điều kiện 2. Thời gian lưu được thể hiện là đề cập đến điều kiện SFC 1. Hóa học lập thể tương đối được ấn định bằng 2D NMR. Cấu hình tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được ấn định.

Đỉnh 1 (thời gian lưu 5,6 phút): *trans* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 1.

Đỉnh 2 (thời gian lưu 5,8 phút): *trans* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 2.

Đỉnh 3 (thời gian lưu 6,4 phút): *cis* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 1.

Đỉnh 4 (thời gian lưu 6,9 phút): *cis* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 2.

SFC điều kiện 1: Cột: AD (250 mm x 30 mm, 5 μ m); Pha động: CO₂ với 35% EtOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 70 ml/phút; Bước sóng: 220 nm.

SFC điều kiện 2: Cột: AD (250 mm x 30 mm, 5 μ m); Pha động: CO₂ với 40% iPrOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 60 ml/phút; Bước sóng: 220 nm.

Bước 2

Este methyl từ bước 1 được chuyển hóa thành axit tự do bằng cách xử lý với NaOH trong MeOH như đã được mô tả để thu được bốn hợp chất ví dụ dưới đây.

Hợp chất Ví dụ 13A-01 (từ *trans* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 1): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,32 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,17-7,31 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,37-5,50 (m, 2H), 4,75-4,86 (m, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,66 (d, 1H), 2,49 (ddd, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,10 (dt, 1H), 1,62 (d, 2H); LC-MS(ES⁺): 567,1 (M+H).

Hợp chất Ví dụ 13A-02 (từ *trans* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 2): ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 8,31 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,47-5,38 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,80-3,59 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,61 (d, 3H); LC-MS(ES⁺): 567,1 (M+H).

Hợp chất Ví dụ 13A-03 (từ *cis* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 1): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,01-3,82 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,35-2,05 (m, 4H), 1,57 (d, 3H); LC-MS(ES⁺): 567,1 (M+H).

Hợp chất Ví dụ 13A-04 (từ *cis* methyl 2-((4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1-(2-metoxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat chất đồng phân đối ảnh 2): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,31-2,05 (m, 4H), 1,57 (d, 3H); LC-MS(ES⁺): 567,1 (M+H).

Các este methyl của các hợp chất được liệt kê trong bảng 8 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây để tổng hợp hợp chất Ví dụ 10A-01 sử dụng 2-aminomethyltetrahydrofuran triet quang hoặc 3-aminomethyltetrahydrofuran và các vật liệu ban đầu thích hợp khác mà có bán trên thị trường, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình điều chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, hoặc được điều chế theo cách tương tự như các cách mô tả trên đây đối với các hợp chất trung gian khác. Các chất đồng phân lập thể THF được tách bằng SFC để thu được các hợp chất trung gian este dưới dạng các chất đồng phân lập thể đơn. Sau đó các methyl este được thủy phân như được mô tả cho hợp chất ví dụ 10A-01 để tạo ra các hợp chất được liệt kê trong bảng 8. Thời gian lưu và các phương pháp sắc ký đối với các hợp chất trung gian este methyl được thể hiện trong bảng. Hóa học lập thể của tâm lập thể THF trong mỗi hợp chất không được ấn định.

Bảng 8

Ví dụ số	Tên	*Phương pháp	*Thời gian lưu (phút)	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
14A-01	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 1	A	0,65	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,87-4,78 (m, 2H), 4,70 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,30-2,13 (m, 5H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 1H). MS(ES ⁺): 552,1 (M+H).
14A-02	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 2	A	1,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,82 (d, 2H), 4,68 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 3,83-3,97 (m, 3H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 5H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 1H). MS(ES ⁺): 552,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	*Phương pháp	*Thời gian lưu (phút)	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
14A-03	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 1	B	8,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,70 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,06 (d, 1H), 2,32-2,09 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,69 (m, 1H). MS(ES ⁺): 570,2 (M+H).
14A-04	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 2	B	11,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,86-4,77 (m, 2H), 4,70 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,69 (m, 1H). MS(ES ⁺): 570,2 (M+H).

Ví dụ số	Tên	*Phương pháp	*Thời gian lưu (phút)	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
14A-05	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 1	C	25,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,43-4,29 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,09-2,83 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,78 (m, 1H). MS(ES ⁺): 570,1 (M+H).
14A-06	Axit 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 2	C	29,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,46-4,28 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,30-2,06 (m, 5H), 1,80 (m, 1H). MS(ES ⁺): 570,2 (M+H).

Ví dụ số	Tên	*Phương pháp	*Thời gian lưu (phút)	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
14A-07	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân không đối quang 1	D	8,7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,55 (dd, 3H), 6,40 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,72 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,39 (d, 3H). MS(ES ⁺): 567,1 (M+H).
14A-08	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân không đối quang 2	D	14,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,53 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,67 (dd, 1H), 4,43-4,55 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 3,94-4,12 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,73 (q, 1H), 3,43 (br s, 3H), 3,12 (br s, 1H), 2,22 (dq, 1H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,69 (dq, 1H), 1,39 (d, 3H). MS(ES ⁺): 567,1 (M+H).

Ví dụ số	Tên	*Phương pháp	*Thời gian lưu (phút)	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
14A-09	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 1	E	5,25	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,35-2,16 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS(ES ⁺): 570,2 (M+H).
14A-10	Axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh 2	E	6,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,34-2,16 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS(ES ⁺): 570,2 (M+H)

Ví dụ số	Tên	*Phương pháp	*Thời gian lưu (phút)	Số liệu NMR/Số liệu LC-MS
14A-11	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân không đối quang 1	F	6,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,63-4,43 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,43 (d, 3H). MS(ES ⁺): 585,1 (M+H)
14A-12	Axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, chất đồng phân không đối quang 2	F	8,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,60-7,42 (m, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,77 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,01-3,82 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,31 (d, 3H). MS(ES ⁺): 585,1 (M+H)

* Các phương pháp tách và thời gian lưu đối với este metyl của các hợp chất ví dụ:

Phương pháp A: Phương pháp điều chế: Cột: AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Pha động: CO₂ với 50% MeOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 80 ml/phút; Bước sóng: 220 nm. Phương pháp phân tích: Cột: AD (50 mm x 4,6 mm, 3 μ m); Pha động: CO₂ với 40% EtOH (0,05% NH₄Et₂); Lưu lượng: 4 ml/phút; Bước sóng: 220 nm

Phương pháp B: Cột: AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Pha động: CO₂ với 40% MeOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 80 ml/phút; Bước sóng: 220 nm

Phương pháp C: Cột: IC (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Pha động: CO₂ với 50% MeOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 80 ml/phút; Bước sóng: 220 nm

Phương pháp D: Cột: AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Pha động: CO₂ với 50% MeOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 80 ml/phút; Bước sóng: 220 nm

Phương pháp E: Cột: OD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Pha động: CO₂ với 45% EtOH (0,1% NH₄OH); Lưu lượng: 70 ml/phút; Bước sóng: 220 nm

Phương pháp F: Cột: OJ (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Pha động: CO₂ với 30% EtOH (0,1 NH₄OH); Lưu lượng: 80 ml/phút; Bước sóng: 220 nm

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 cAMP HTRF (Huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất - Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) (cAMP HI Range Assay Kit; CisBio cat #62AM6PEJ) để đo các mức cAMP trong tế bào. Phương pháp là thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh giữa cAMP bẩm sinh được sản xuất bởi các tế bào và cAMP ngoại sinh được đánh dấu bằng thuốc nhuộm d2. Việc gắn kết chất đánh dấu được hiển thị bằng mAb kháng cAMP được đánh dấu bằng Cryptate. Tín hiệu cụ thể (tức là mức truyền 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 (Trình tự tham chiếu NCBI NP_002053.3, gồm biến thể có trong tự nhiên Gly168Ser) được tách dòng phụ vào pcDNA3 (Invitrogen) và dòng tế bào biểu hiện ổn định thụ thể được tách ra (Dòng được chỉ định H6). Phân tích gắn kết bão hòa (quy trình thử nghiệm lọc) sử dụng ¹²⁵I-GLP-17.

³⁶ (Perkin Elmer) thể hiện rằng các màng huyết tương thu được 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 rửa đông, tái tạo huyền phù trong 40 mL dung dịch 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. Sau đó, viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 10 mL môi trường sinh trưởng [Hỗn hợp DMEM/F12 tỷ lệ 1:1 với HEPES, L-Gln, 500 mL (DMEM/F12 Lonza Cat # 12-719F), 10% huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt (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 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 lượng tế bào trên một mL. Sau đó, huyền phù tế bào còn lại được điều chỉnh bằng môi trường sinh trưởng để thu được 2000 tế bào có thể sống sót trên mỗi lỗ sử dụng dụng cụ phân phối chất phản ứng Matrix Combi Multidrop, và các tế bào được phân phối vào đĩa thử nghiệm được xử lý môi trường mô 384 lỗ màu trắng (Corning 3570). Sau đó đĩa thử nghiệm này được ủ trong 48 giờ ở 37°C trong môi trường ẩm trong 5% cacbon dioxit.

Nồng độ thay đổi 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 là 1%.

Sau 48 giờ, môi trường sinh trưởng được loại bỏ ra khỏi các lỗ của đĩa thử nghiệm, và các tế bào được xử lý bằng 20 µL hợp chất đã được pha loãng theo chuỗi trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 30 phút ở 37°C trong môi trường ẩm trong 5% cacbon dioxit. Sau 30 phút ủ, 10 µL cAMP được đánh dấu d2 và 10 µL kháng thể kháng cAMP (cả hai đều được pha loãng tỷ lệ 1:20 trong dung dịch đệm phân giải tế bào; như được mô tả theo phương thức thử nghiệm của nhà sản xuất) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Sau đó các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng và sau 60 phút, các thay đổi về tín hiệu HTRF được đọc bằng máy đọc đĩa Envision 2104 đa nhãn sử dụng mức kích thích là 330 nm và mức phát xạ là 615 và 665 nm. Dữ liệu

thô được chuyển hóa thành nM cAMP bằng phép nội suy từ đường cong chuẩn cAMP (như được mô tả theo phương thức thử nghiệm của nhà sản xuất) và phần trăm tác dụng được xác định theo nồng độ bão hòa của chất chủ vận hoàn toàn GLP-1₇₋₃₆ (1 μ M) được chứa trong mỗi đĩa. Việc xác định EC₅₀ được thực hiện từ các đường cong đáp ứng liều chất chủ vận được phân tích với chương trình khớp đường cong sử dụng phương trình đáp ứng liều logistic 4 thông số.

Dòng CHO GLP-1R 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 cAMP HTRF (Huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất - Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) (cAMP HI Range Assay Kit; Cis Bio cat #62AM6PEJ) để đo các mức cAMP trong tế bào. Phương pháp là thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh giữa cAMP bẩm sinh được sản xuất bởi các tế bào và cAMP ngoại sinh được đánh dấu bằng thuốc nhuộm d2. Việc gắn kết chất đánh dấu được hiển thị bằng mAb kháng cAMP được đánh dấu bằng Cryptate. Tín hiệu cụ thể (tức là mức truyền 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 (Trình tự tham chiếu NCBI NP_002053.3, gồm biến thể có trong tự nhiên Leu260Phe) được tách dòng phụ vào pcDNA5-FRT-TO và dòng tế bào CHO vô tính biểu hiện ổn định mật độ thụ thể thấp được tách ra 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) sử dụng ¹²⁵I-GLP-1 (Perkin Elmer) thể hiện rằng các màng huyết tương thu được từ dòng tế bào này (dòng chỉ định C6) biểu hiện mật độ GLP-1R thấp (K_d: 0,3 nM, B_{max}: 240 fmol/mg protein), so với dòng tế bào H6 vô tính.

Các tế bào được rửa đông, tái tạo huyền phù trong 40 mL dung dịch 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. DPBS được hút ra, viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 10 mL môi trường sinh trưởng đầy đủ (Hỗn hợp DMEM:F12 tỷ lệ 1:1 với HEPES, L-Gln, 500 mL (DMEM/F12 Lonza Cat # 12-719F), 10% huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt (Gibco Cat # 16140-071), 5 mL 100X Pen-Strep (Gibco Cat # 15140-122), 5 mL 100X L-Glutamin (Gibco Cat

25030-081), 700 $\mu\text{g/mL}$ Hygromycin (Invitrogen Cat # 10687010) và 15 $\mu\text{g/mL}$ Blasticidin (Gibco Cat # R21001). 1 mL mẫu 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 lượng tế bào trên một mL. Sau đó, huyền phù tế bào còn lại được điều chỉnh bằng môi trường sinh trưởng để thu được 1600 tế bào có thể sống sót trên mỗi lỗ sử dụng dụng cụ phân phối chất phản ứng Matrix Combi Multidrop, và các tế bào được phân phối vào đĩa thử nghiệm được xử lý môi trường mô 384 lỗ màu trắng (Corning 3570). Sau đó đĩa thử nghiệm này được ủ trong 48 giờ ở 37°C trong môi trường ẩm (95% O_2 , 5% CO_2).

Nồng độ thay đổi 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/dung dịch đệm thử nghiệm là 1%.

Sau 48 giờ, môi trường sinh trưởng được loại bỏ ra khỏi các lỗ của đĩa thử nghiệm, và các tế bào được xử lý bằng 20 μL hợp chất đã được pha loãng theo chuỗi trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 30 phút ở 37°C trong môi trường ẩm (95% O_2 , 5% CO_2). Sau 30 phút ủ, 10 μL cAMP được đánh dấu d2 và 10 μL kháng thể kháng cAMP (cả hai đều được pha loãng tỷ lệ 1:20 trong dung dịch đệm phân giải tế bào; như được mô tả theo phương thức thử nghiệm của nhà sản xuất) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Sau đó các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng và sau 60 phút, các thay đổi về tín hiệu HTRF được đọc bằng máy đọc đĩa Envision 2104 đa nhân sử dụng mức kích thích là 330 nm và mức phát xạ là 615 và 665 nm. Dữ liệu thô được chuyển hóa thành nM cAMP bằng phép nội suy từ đường cong chuẩn cAMP (như được mô tả theo phương thức thử nghiệm của nhà sản xuất) và phần trăm tác dụng được xác định theo nồng độ bão hòa của chất chủ vận hoàn toàn GLP-1 (1 μM) được chứa trong mỗi đĩa. Việc xác định EC_{50} được thực hiện từ các đường cong đáp ứng liều chất chủ vận được phân tích với chương trình khớp đường cong sử dụng phương trình đáp ứng liều logistic 4 thông số.

Trong bảng 9, dữ liệu thử nghiệm được thể hiện thành hai (2) số liệu có ý nghĩa là giá trị trung bình hình học (EC_{50}) và giá trị trung bình số học (E_{max}) dựa trên cơ sở số lượng bản sao được liệt kê (Số lượng). Các ô trống có nghĩa là không có số liệu cho hợp chất ví dụ đó hoặc E_{max} không được tính.

Bảng 9

Ví dụ số	Thử nghiệm 1 EC_{50} (nM)	Thử nghiệm 1 E_{max} (%)	Thử nghiệm 1 Số lượng	Thử nghiệm 2 EC_{50} (nM)	Thử nghiệm 2 E_{max} (%)	Thử nghiệm 2 Số lượng
1A-01	81	77	5	910	94	4
1A-02	16	85	6	320	88	11
1A-03	4,3	83	3	92	83	3
1A-04	21	79	3	350	82	3
1A-05	42	75	3	530	67	3
1A-06	29	84	3	350	70	3
1A-07	3,9	82	4	45	82	5
1A-08	7,1	81	3	120	85	3
1A-09	0,95	92	1	17	120	3
1A-10	930	86	3	9000	100	3
1A-11	19	76	3	530	97	3
1A-12	750	76	3			
1A-13	210	66	3			
1A-14	47	71	3	1600	81	3
1A-15	>20000		1			
1A-16	1,5	86	3	14	82	3
1A-17	2,4	87	3	45	95	3
1A-18	6,4	90	4	110	94	3
1A-19	0,28	84	5	3,2	84	4
1A-20	44	81	3	880	90	3
1A-21	4,9	77	7	75	83	3

Ví dụ số	Thử thí nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 1 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 1 Số lượng	Thử thí nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 2 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 2 Số lượng
1A-22	36	78	3	400	86	3
1A-23	50	83	3	1000	98	3
1A-24	>11000	84	3			
1A-25	45	65	3	1000	84	3
1A-26	70	80	3	1800	85	3
1A-27	190	91	3	1400	47	3
1A-28	300	92	3	7700	100	3
1A-29	260	88	3	5600	86	3
1A-30	150	86	3	4100	110	3
2A-01	90	76	55	1800	89	43
2A-02	7,9	95	5	110	89	7
2A-03	150	74	3	1200	44	5
2A-04	36	84	6	150	92	3
2A-05	6	73	3	150	84	3
2A-06	9	82	3	170	85	3
2A-07	140	72	3	1600	46	3
2A-08	5,8	72	3	94	76	4
2A-09	120	76	4	2200	83	3
2A-10	43	82	3	680	110	4
2A-11	210	79	3			
2A-12	340	74	3			
2A-13	770	78	3	>15000	100	3
2A-14	110	71	3	3000	92	3
2A-15	22	87	3	280	91	3
2A-16	370	75	3			
2A-17	24	76	5	1200	94	8
2A-18	6	80	3	78	88	3

Ví dụ số	Thử nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 1 Emax (%)	Thử nghiệm 1 Số lượng	Thử nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 2 Emax (%)	Thử nghiệm 2 Số lượng
2A-19	7,9	80	5	150	100	3
2A-20	0,96	80	5	14	95	2
2A-21	8,5	88	3	220	110	3
2A-22	14	72	4	190	83	3
2A-23	0,5	73	3	22	96	6
3A-01	0,94	83	15	12	98	21
4A-01	1,1	79	5	13	100	18
5A-01	0,34	78	6	7,4	94	6
6A-01	0,76	88	9	8,8	100	15
7A-01	3,2	84	7	55	86	11
8A-01	100	99	3	1100	90	3
8A-02	150	80	3			
8A-03	18	84	3	350	77	3
8A-04	120	79	3	1700	88	3
9A-01	1200	78	3			
9A-02	79	81	3	4000	75	3
9A-03	200	79	3			
9A-04	2900	89	3			
9A-05	2700	85	3			
9A-06	870	82	3			
9A-07	170	78	8	2100	71	3
9A-08	2400	87	3			
9A-09	880	59	3			
9A-10	4500	48	4			
9A-11	1600	83	3			
9A-12	>17000	100	3			
9A-13	170	68	3			

Ví dụ số	Thử thí nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 1 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 1 Số lượng	Thử thí nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 2 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 2 Số lượng
9A-14	1800	93	3			
9A-15	180	78	8	3500	90	3
10A-01	3,2	77	3	43	84	3
10A-02	0,34	89	5	2,2	97	5
10A-03	1700	82	3			
10A-04	49	71	3	2100	90	3
10A-05	2,4	71	4	38	83	3
10A-06	68	77	3	1700	110	3
10A-07	2,8	82	3	68	81	3
10A-08	0,55	77	4	9,2	94	6
10A-09	0,99	95	4	10	120	7
10A-10	0,3	84	4	4,1	100	2
10A-11	75	69	3			
10A-12	110	68	3	4400	110	3
10A-13	4,1	67	3	170	75	3
10A-14	8,1	74	3	220	93	4
10A-15	1,3	72	4	27	87	3
10A-16	1,7	67	3	45	83	3
10A-17	1,8	77	3	59	85	3
10A-18	1,6	78	7	33	78	3
10A-19	>19000	100	3			
10A-20	>15000	98	3	>20000		1
10A-21	18	88	3	400	100	3
10A-22	5,7	67	3	100	79	3
10A-23	38	76	3	760	91	3
10A-24	5,7	78	3	130	94	3
10A-25	1,7	82	3	41	99	3

Ví dụ số	Thử nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 1 Emax (%)	Thử nghiệm 1 Số lượng	Thử nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 2 Emax (%)	Thử nghiệm 2 Số lượng
10A-26	7	59	3	190	80	3
10A-27	13	75	3	250	80	3
10A-27	50	81	3	870	83	3
10A-28	190	71	3			
10A-29	390	82	3			
10A-30	550	71	3			
10A-31	3,4	73	3	59	89	3
10A-32	0,47	77	5	5	94	6
10A-33	1,5	73	3	24	91	3
10A-34	1,5	80	7	29	95	5
10A-35	0,3	93	5	3,8	93	6
10A-36	0,33	82	3	13	110	7
10A-37	3,4	86	6	23	110	7
10A-38	130	72	3			
10A-39	170	69	3			
10A-40	1200	53	3			
10A-41	12	75	4	140	82	3
10A-42	2,7	73	4	29	74	5
10A-43	4	64	3	48	79	3
10A-44	6	73	3	99	81	3
10A-45	1	76	3	19	75	3
10A-46	1700	80	3			
10A-47	0,3	80	3	4,4	95	6
10A-48	8,6	64	3	140	76	3
10A-49	0,56	73	6	9,6	84	3
10A-50	290	64	3			
10A-51	390	72	3			

Ví dụ số	Thử thí nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 1 Emax (%)	Thử thí nghiệm 1 Số lượng	Thử thí nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 2 Emax (%)	Thử thí nghiệm 2 Số lượng
10A-52	1300	79	3			
10A-53	3,2	68	3	39	88	3
10A-54	0,71	81	5	11	100	6
10A-55	1,2	84	5	24	98	5
10A-56	0,5	78	3	16	86	5
10A-57	9,4	69	3	160	71	3
10A-58	0,52	70	4	8,5	78	4
10A-59	4,7	71	3	84	83	4
10A-60	31	81	3	460	66	3
10A-61	1,5	74	6	35	89	3
10A-62	2,9	96	4	28	97	3
10A-63	0,58	86	3	11	110	5
10A-64	2	82	3	32	79	3
10A-65	1,6	84	6	35	78	3
10A-66	0,39	84	4	3,4	100	4
10A-67	0,59	83	5	6,8	93	5
10A-68	140	76	4			
10A-69	2	84	3	20	87	3
10A-70	5	65	1	72	87	1
10A-71	190	62	3	5800	85	4
10A-72	3,4	79	4	53	68	5
10A-73	8,6	78	5	88	82	5
10A-74	0,9	94	3	9,7	100	3
10A-75	0,95	95	4	13	91	5
10A-76	2,9	79	4	51	95	3
10A-77	0,96	100	2	10	120	3
10A-78	1,6	83	6	28	88	4

Ví dụ số	Thử thí nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 1 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 1 Số lượng	Thử thí nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 2 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 2 Số lượng
10A-79	33	80	3	670	110	3
11A-01	>10000	85	3			
11A-02	>15000	100	3			
11A-03	>16000	100	3			
11A-04	>19000	100	3			
11A-05	>20000		1			
11A-06	>20000		1			
11A-07	>20000		1			
11A-08	>20000		1			
11A-09	>20000		1			
11A-10	>20000		1			
11A-11	>20000		1			
11A-12	>20000		1			
11A-13	>20000		1			
11A-14	8,1	64	3	230	77	3
11A-15	9,4	69	3	94	92	3
11A-16	11	71	4	410	75	3
11A-17	11	65	2	380	96	3
11A-18	14	80	3	270	92	1
11A-19	15	83	3	230	110	3
11A-20	15	83	4	270	88	3
11A-21	18	82	4	270	83	3
11A-22	21	82	6	200	81	3
11A-23	25	78	3	330	96	3
11A-24	28	80	3	450	89	3
11A-25	30	77	3	360	89	3
11A-26	36	73	3	1100	79	3

Ví dụ số	Thử nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 1 Emax (%)	Thử nghiệm 1 Số lượng	Thử nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 2 Emax (%)	Thử nghiệm 2 Số lượng
11A-27	44	72	3	490	98	2
11A-28	54	77	3	1200	82	3
11A-29	55	71	3	1700	99	3
11A-30	56	81	8	590	85	4
11A-31	72	76	3	1500	81	3
11A-32	87	83	3	3100	110	3
11A-33	96	86	6	1400	94	4
11A-34	110	70	5	3500	95	3
11A-35	110	74	6	2700	96	4
11A-36	110	79	6	2200	89	4
11A-37	120	93	3	1300	96	3
11A-38	120	80	6	1500	92	4
11A-39	130	80	3			
11A-40	170	77	3			
11A-41	190	74	5			
11A-42	190	86	3			
11A-43	190	80	5	3600	93	3
11A-44	210	77	3			
11A-45	290	74	3			
11A-46	300	66	3			
11A-47	320	79	3			
11A-48	350	71	3			
11A-49	380	68	3			
11A-50	380	75	3			
11A-51	390	69	2			
11A-52	440	86	3			
11A-53	450	71	3	5600	76	3

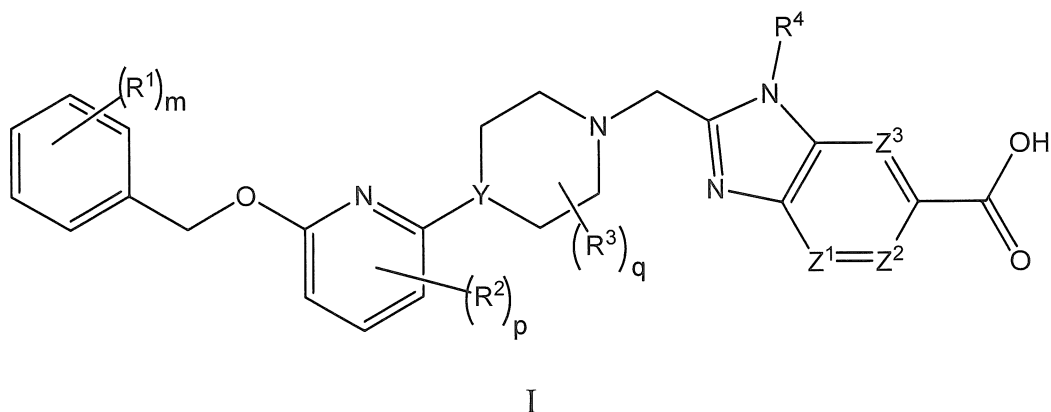
Ví dụ số	Thử thí nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 1 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 1 Số lượng	Thử thí nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử thí nghiệm 2 E _{max} (%)	Thử thí nghiệm 2 Số lượng
11A-54	500	69	3			
11A-55	520	80	3			
11A-56	1100	47	4			
11A-57	1100	65	1			
11A-58	1100	81	3			
11A-59	1400	97	3			
11A-60	1600	80	3			
11A-61	1900	79	3			
11A-62	2200	87	4			
11A-63	2500	71	3			
11A-64	2900	88	3			
11A-65	3100	51	3			
11A-66	4000	91	3			
11A-67	9300	100	3			
11A-68	63	78	3	2000	82	3
11A-69	5,3	76	3	21	84	3
11A-70	0,7	86	4	10	89	6
11A-71	30	73	4	570	93	8
11A-72	5	82	4	41	77	4
11A-73	150	68	3	5300	80	4
11A-74	560	72	3			
12A-01	>20000		1			
12A-02	36	71	3	1600	82	3
12A-03	600	70	3			
12A-04	250	64	4			
12A-05	1300	42	3			
12A-06	510	64	3			

Ví dụ số	Thử nghiệm 1 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 1 Emax (%)	Thử nghiệm 1 Số lượng	Thử nghiệm 2 EC ₅₀ (nM)	Thử nghiệm 2 Emax (%)	Thử nghiệm 2 Số lượng
12A-07	37	69	3	1200	83	3
12A-08	6,1	89	4	150	97	3
12A-09	21	79	3	540	80	3
12A-10	6,9	78	4	170	96	3
12A-11	54	81	4	2100	100	3
13A-01	1200	58	3			
13A-02	420	81	3			
13A-03	5,2	66	3	120	80	3
13A-04	46	66	4	1400	83	3
14A-01	5,6	80	3	200	89	3
14A-02	94	78	3	1500	69	3
14A-03	6,3	83	3	110	87	2
14A-04	100	78	3	1100	75	3
14A-05	28	82	3	350	70	3
14A-06	4,2	69	3	77	75	3
14A-07	1,9	63	3	55	75	3
14A-08	19	72	4	380	84	3
14A-09	3,3	73	4	54	81	3
14A-10	12	64	3	270	84	3
14A-11	7	65	3	140	71	3
14A-12	1,4	77	7	20	79	3

Tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent và các tài liệu tham khảo được nêu ở đây đều được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

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

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi R^2 độc lập là F, Cl, hoặc $-\text{CN}$;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi R^3 độc lập là F, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, hoặc $-\text{C}_{3-4}\text{xycloalkyl}$, hoặc 2 nhóm R^3 có thể cùng nhau vòng hóa để tạo thành $-\text{C}_{3-4}\text{spiroxycloalkyl}$, trong đó alkyl của $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ và $\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, xycloalkyl, hoặc spiroxycloalkyl có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 0 đến 3 nguyên tử F và bằng từ 0 đến 1 $-\text{OH}$;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

Y là CH hoặc N;

R^4 là $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{0-3}\text{alkylen}-\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, $-\text{C}_{0-3}\text{alkylen}-R^5$, hoặc $-\text{C}_{1-3}\text{alkylen}-R^6$, trong đó alkyl này có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 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 $-\text{C}_{0-1}\text{alkylen}-\text{CN}$, $-\text{C}_{0-1}\text{alkylen}-\text{OR}^0$, và $-\text{N}(\text{R}^N)_2$, và

trong đó alkylen và xycloalkyl đã nêu có thể độc lập được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 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 $-\text{C}_{0-1}\text{alkylen}-\text{CN}$, $-\text{C}_{0-1}\text{alkylen}-\text{OR}^0$, và $-\text{N}(\text{R}^N)_2$;

R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng từ 0 đến 2 phần tử thế nếu 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 từ 0 đến 3 phần tử thế nếu 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 từ 0 đến 2 phần tử thế nếu 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 từ 0 đến 3 phần tử thế nếu 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 từ 0 đến 3 nguyên tử F;

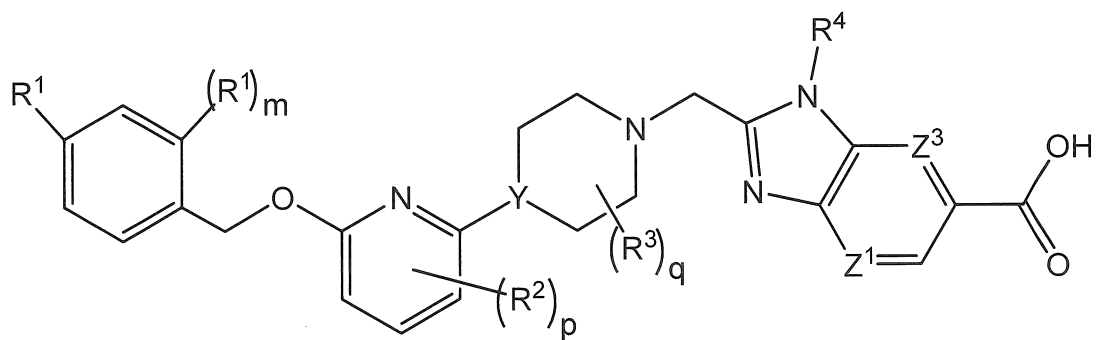
mỗi R^N độc lập là H, hoặc $-C_{1-3}alkyl$;

Z^1 là CH hoặc N;

mỗi Z^2 và Z^3 độc lập là $-CR^Z$ hoặc N, với điều kiện là nếu Z^1 hoặc Z^3 là N thì Z^2 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:

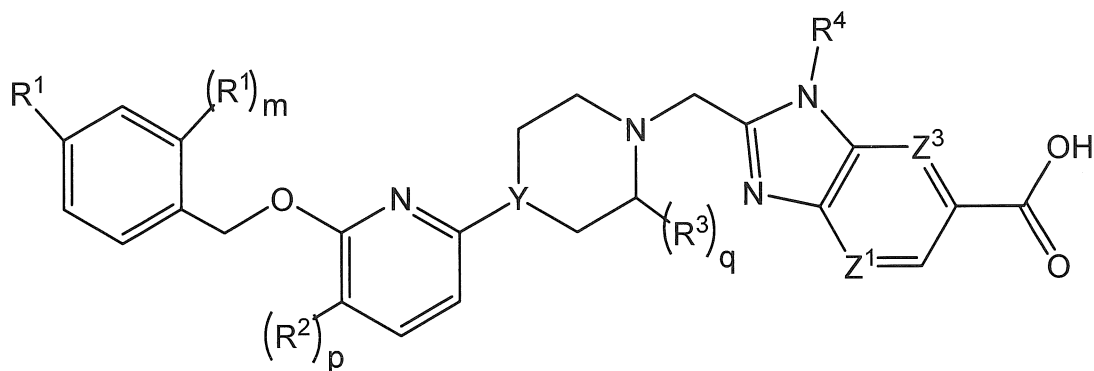
m bằng 0 hoặc 1;

R² là F;

p bằng 0, hoặc 1; và

q bằng 0 hoặc 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức III:



III

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

m bằng 0 hoặc 1;

R² là F;

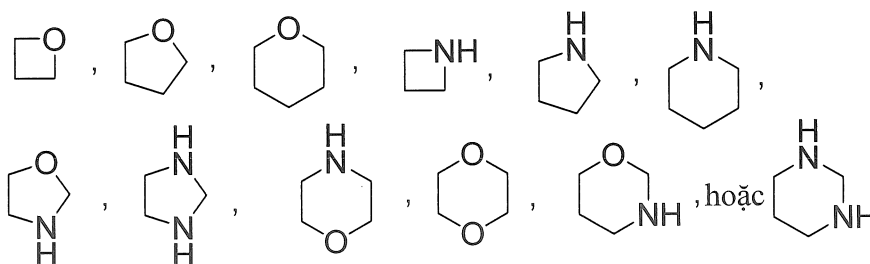
p bằng 0, hoặc 1;

R^3 là $-C_{1-2}alkyl$, trong đó $C_{1-2}alkyl$ có thể được thế nếu hóa trị cho phép bằng từ 0 đến 3 nguyên tử F; và

q bằng 0 hoặc 1.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi R^1 độc lập là F, Cl, -CN, -CH₃, hoặc -CF₃, hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó heteroxycloalkyl là



trong đó heteroxycloalkyl có thể được thế bằng từ 0 đến 2 phần tử thế nếu 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 độc lập được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F,

0 đến 1 -CN, và

0 đến 1 -OR⁰,

hoặc muối được dụng của nó.

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

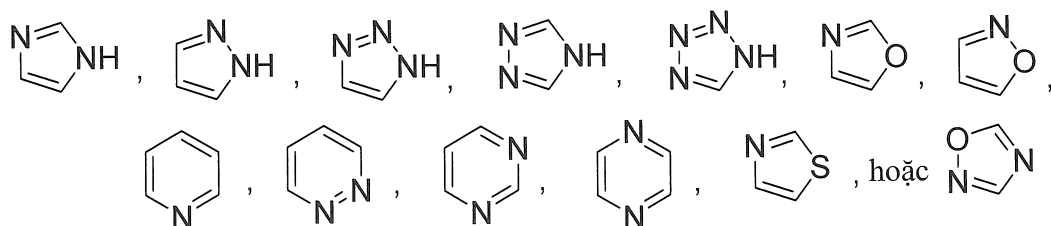
R_4 là $-CH_2-R^5$, trong đó R^5 là heteroxycloalkyl có 4 đến 5 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng từ 0 đến 2 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

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.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó heteroaryl đã nêu là:



và trong đó heteroaryl đã nêu có thể được thế bằng 0 đến 2 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 halogen,

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

0 đến 2 $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó alkyl này có thể được thế bằng từ 0 đến 3 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 3 nguyên tử F, và

0 đến 1 $-\text{OR}^0$;

hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, và 7, 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 từ 0 đến 2 phần tử thế nếu hóa trị cho phép độc lập được chọn từ:

0 đến 2 halogen, trong đó halogen này 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.

9. Hợp chất mà là:

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[4-(6-{[(4-xyano-2-flophenyl)(methyl-d2)]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-3-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

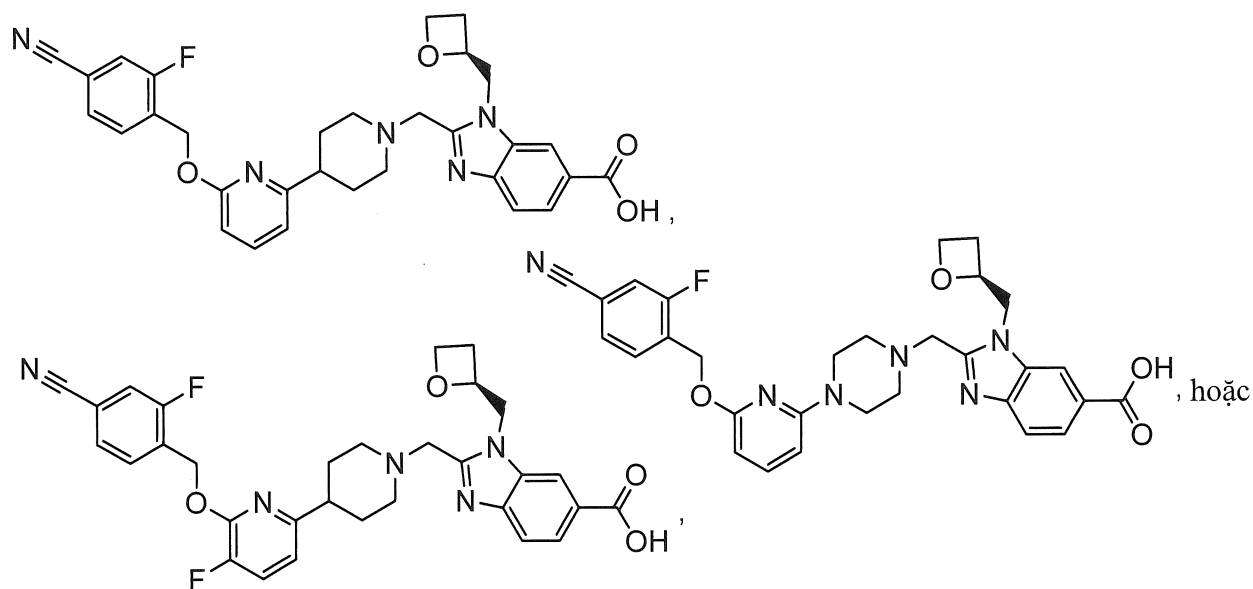
axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-3-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic; hoặc

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất mà là:



hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối

được dùng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là axit tự do.

13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là muối tris.

14. Hợp chất axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dùng của nó.

15. Hợp chất axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dùng của nó.

16. Hợp chất axit 2-{[4-(6-{[(4-xyano-2-flophenyl)(methyl-d₂)]oxy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dùng của nó.

17. Hợp chất mà là:

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-methylpiperazin-1-yl)methyl}-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(1-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(2,4-diflobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)methyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oxazol-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metyl-piperazin-1-yl)metyl}-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

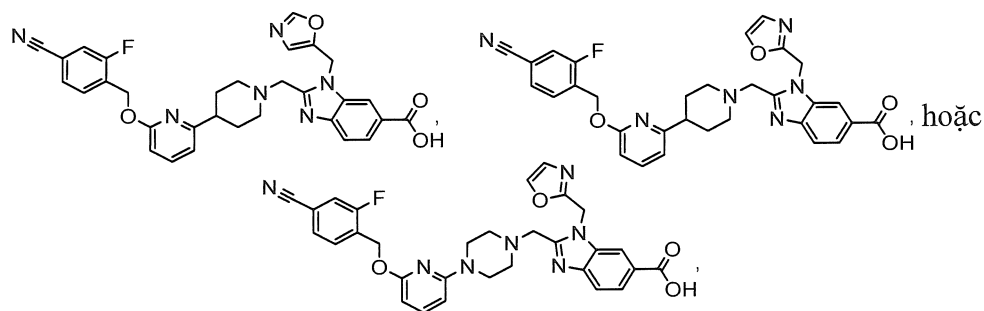
axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic; hoặc

axit 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-florobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất mà là:



hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dùng của nó.

20. Hợp chất axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dùng của nó.

21. Hợp chất axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic, hoặc muối được dùng của nó.

22. Hợp chất mà là:

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-flo-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-flo-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2S)-4-{6-[(4-xyanobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoxymetyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylic; hoặc

axit 2-[(4-{6-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metoxymethylbutyl)metyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

23. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.