



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

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

(11)



1-0043612

(51)^{2020.01} A61K 31/4184; C07D 235/04

(13) B

(21) 1-2020-06665

(22) 03/05/2019

(86) PCT/US2019/030526 03/05/2019

(87) WO/2019/213470 07/11/2019

(30) 62/666,312 03/05/2018 US

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/02/2021 395A

(73) 1. JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

No.7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone,
Lianyungang, Jiangsu 222047, China

2. SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

No. 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, China

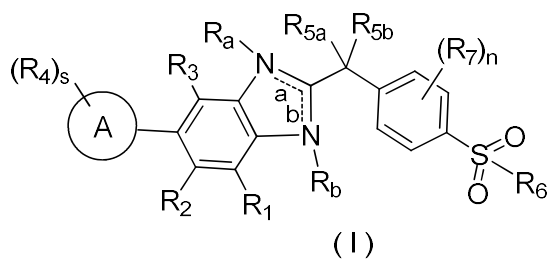
(72) YAN, Yinfu (US); ZHANG, Minsheng (US); LIU, Dong (US); ZHANG, Fengqi (US); LIU, Suxing (US); ZHANG, Rumin (US); HE, Feng (US); TAO, Weikang (US).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT BENZIMIDAZOL, DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY VÀ
QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ DẪN XUẤT NÀY

(21) 1-2020-06665

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất benzimidazol có công thức (I) làm chất ức chế protein thụ thể mồ côi có liên quan đến retinoid gamma (retinoid-related orphan receptor gamma-ROR γ), dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế chúng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất điều biến thụ thể mô côi có liên quan đến retinoit gamma (retinoid-related orphan receptor gamma-ROR γ) và các hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị các bệnh có liên quan đến ROR γ , trong đó bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến ROR γ được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm và tự miễn và bệnh ung thư, trong đó bệnh viêm và tự miễn bao gồm bệnh viêm khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh thoái hóa khớp, bệnh viêm ruột từng vùng, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh tiểu đường tự miễn, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tự miễn ở mắt, bệnh tuyến giáp tự miễn, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ I, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, hội chứng viêm ruột, bệnh viêm khớp tự phát ở thanh thiếu niên, hội chứng Sjögren, bệnh Crohn, bệnh hen, bệnh Kawasaki, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh truyền nhiễm, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), bệnh phổi, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm tuyến giáp, chứng khô mắt, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh Behcet, bệnh hen, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, chứng thái ghép cùng loại, bệnh viêm đa cơ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, mụn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da cơ và viêm mũi dị ứng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể nhân là các yếu tố phiên mã được điều hòa bởi phối tử mà điều hòa sự tiến triển, tính miễn dịch và sự trao đổi chất ở tế bào, một trong số các nhóm đích chính của dược chất đối với các bệnh ở người. Protein thụ thể mô côi có liên quan đến retinoit gamma (ROR γ) là một thành viên trong họ phụ thụ thể nhân NR1 và thể hiện cấu trúc miền thụ thể nhân điển hình, bao gồm miền gắn kết với ADN; miền gắn kết với phối tử; miền bản lề và miền có chức năng hoạt hóa 2 (Benoit G, et al, *Pharmacological Reviews*, 58 (4):798–836, 2006; Zhang, Y., et al., *Acta*

Pharmacologica Sinica, 36:71-87, 2015). ROR γ nhận diện và gắn kết như là các monome, trái ngược với hầu hết các thụ thể nhân khác lại gắn kết như là các dime. Thụ thể này gắn kết với các trình tự ADN đặc hiệu, thường bao gồm TAAA/TNTAGGTCA, được gọi là các yếu tố đáp ứng ROR (ROR response element-RORE).

Có hai phân tử đồng dạng của ROR γ , ROR γ 1 và ROR γ 2, mà được tạo ra từ cùng một gen RORC, có thể được chọn lọc bởi các trình tự khởi đầu khác nhau (Villey I, et al, *Eur. J. Immunol.*, 29(12):4072-80, 1999). ROR γ 2 (cũng được biết đến là ROR γ t) được tạo ra từ mARN giống với mARN của ROR γ 1 ngoại trừ thay thế exon lựa chọn bằng hai exon được bảo toàn nhất ở đầu 5', tạo thành dạng cắt của ROR γ 1. Hai phân tử đồng dạng này có các kiểu biểu hiện đặc hiệu mô khác nhau. ROR γ t được ưu tiên biểu hiện ở tuyến ức và một vài loại tế bào khác của hệ miễn dịch, trong khi đó ROR γ 1 được biểu hiện ở nhiều mô, tuyến ức, phổi, thận, cơ, và gan.

ROR γ t là phân tử điều biến chính của sự phát triển các tế bào T trợ giúp 17 (các tế bào Th17) (Ruan, Q., et al., *J. Exp. Med.*, 208(11):2321-2333, 2011; Ivanov, I. I. et al., *Cell*, 126:1121-1133, 2006). Các tế bào Th17 tổng hợp nhiều cytokin, bao gồm interleukin-17 (IL-17), mà được biết đến là làm tăng cường các quá trình viêm. Ngoài ra, vai trò chính của ROR γ t được thể hiện ở các tế bào dạng lympho không Th17 biểu hiện các protein Th1, SCA-1 và IL-23R (Buonocore, S., et al., *Nature*, 464:1371-1375, 2010). ROR γ t đóng một vai trò quan trọng trong việc phát triển các mô bạch huyết thứ cấp, quá trình chuyển hóa tế bào tuyến ức thành tế bào T trưởng thành, sự phát triển tế bào lympho (Jetten, A. M., *Nucl. Recep. Signal*, 7:e300, DOI:10.1621/nrs.07003, 2009). ROR γ 1 dường như còn liên quan đến việc điều hòa nhịp điệu sinh học ngày đêm (Guillaumond, F. et al, *J. Biol. Rhythms*, 20 (5):391–403, 2005; Akashi M và Takumi T., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 12 (5):441–448, 2005).

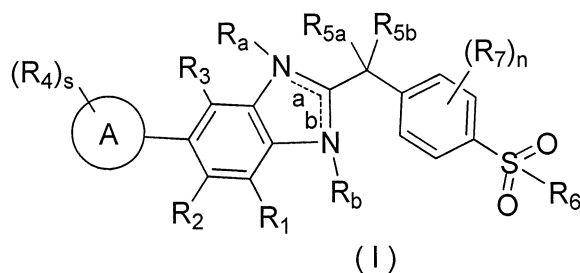
ROR γ đã được xác định là chất điều biến chính trong sinh bệnh học của một vài bệnh như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, Bệnh Crohn, hội chứng Sjögren và bệnh hen, v.v. (Louten et al, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 123 : 1004-1011, (2009); Annuziato, F., et al, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 5(6): 325-331, 2009; Lizuka, M., et al., *J. Immunol.*, 194:56-67, 2014). Một vài bệnh khác, như bệnh khô mắt mạn tính, bệnh Kawasaki, bệnh Leishmania ở niêm mạc, và bệnh

viêm tuyến giáp Hashimoto, được đặc trưng bởi tỷ lệ Th17 tăng và/hoặc lượng xytokin tiêu chuẩn được sản sinh bởi Th17 tăng như IL-17, IL-22 và IL-23 (Chen, Y., et al., *Mucosal. Immunol.*, 7(1):38-45, 2014; Jia, S., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 162:131-137, 2010; Boaventura, V. S., et al, *Eur. J. Immunol.*, 40: 2830-2836, 2010; Figueroa-Vega, N., et al, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95: 953-62, 2010). Ở mỗi ví dụ trên đây, quá trình ức chế có thể được tăng cường bằng cách ức chế đồng thời ROR α . Các chất ức chế ROR γ t hiện vẫn đang được phát triển để điều trị bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến và bệnh viêm khớp dạng thấp. Xem tài liệu Jun R. Huh và Dan R. Littman, *Eur. J. Immunol.*, 42(9): 2232–2237 (2012), công bố đơn quốc tế số WO 2012/027965, công bố đơn quốc tế số WO 2013/029338, đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2015/291607, công bố đơn quốc tế số WO 2016/014918A1, WO 2015/159233A1, WO 2016/097394A1 và WO 2017/132432A1. Công bố đơn quốc tế số WO2016/014918A1, WO 2015/159233A1, WO 2016/097394A1 và WO 2017/132432A1 mô tả hợp chất có nhân benzimidazol. Tuy nhiên, các hợp chất được mô tả khác các hợp chất theo sáng chế về cấu trúc.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới có tiềm năng ức chế chống lại ROR γ , do đó, có thể đem lại cách tiếp cận điều trị tiềm năng đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian ROR γ .

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân hỗn hợp, chất đồng phân không quang hoạt, racemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng,

trong đó:

----- được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, nếu $\overset{a}{-----}$ là liên kết đôi, thì $\overset{b}{-----}$ là liên kết đơn, R_a không có mặt và R_b là hydro; nếu $\overset{b}{-----}$ là liên kết đôi, thì $\overset{a}{-----}$ là liên kết đơn, R_a là hydro và R_b không có mặt;

vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_1, R_2 và R_3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

mỗi R_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_{5a} và R_{5b} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, xyano, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_x C(O)OR_8$, $-(CH_2)_x CONR_{11}R_{12}$ và $-(CH_2)_x NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\overset{N^{\text{OR}_8}}{\parallel}$;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl và $NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được

chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

mỗi nhóm R_7 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen và alkoxy;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl;

R_{11} và R_{12} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-COR_{13}$, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

hoặc R_{11} và R_{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

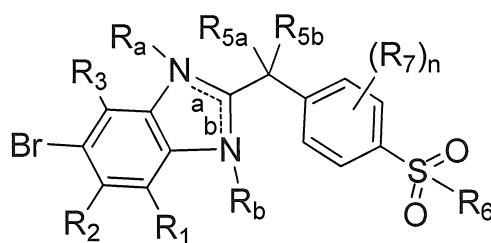
R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

s là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

x là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IA),



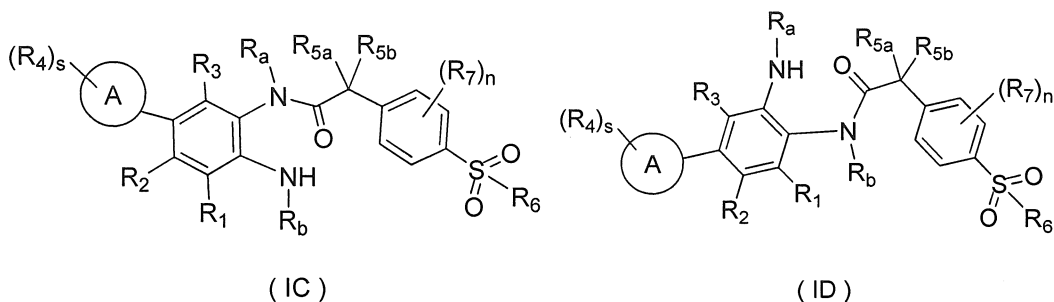
(IA)

hoặc chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, mà là hợp chất trung gian để tổng hợp hợp chất có công thức (I),

trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 và n là như được xác định trong công thức (I).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IC) hoặc công thức (ID) làm hợp chất trung gian để tổng hợp hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng,



trong đó:

R_a và R_b là hydro;

vòng A, $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các quy trình khác nhau để điều chế hợp chất có công thức (I).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

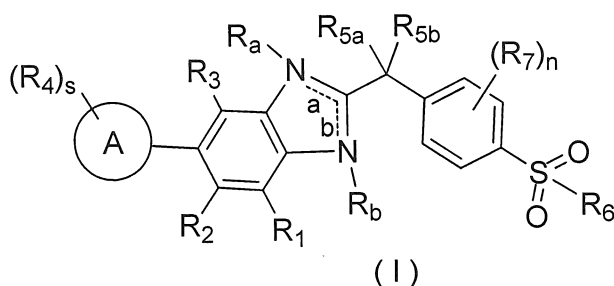
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của chúng dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến protein thụ thể mô côi có liên quan đến retinoit gamma ($ROR\gamma$), trong đó bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến $ROR\gamma$ này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm và tự miễn và bệnh ung thư, trong đó bệnh viêm và tự miễn bao gồm bệnh viêm khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh thoái hóa khớp, bệnh viêm ruột từng vùng, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh tiểu đường tự miễn, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tự miễn ở mắt, bệnh tuyến giáp tự miễn, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ I, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, hội chứng viêm ruột, bệnh viêm khớp tự phát ở thanh thiếu niên, hội chứng Sjögren, bệnh Crohn, bệnh hen, bệnh Kawasaki, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh truyền nhiễm, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh phổi tắc nghẽn

mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), bệnh phổi, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm tuyến giáp, chứng khô mắt, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh Behcet, bệnh hen, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, chứng thải ghép cùng loại, bệnh viêm đa cơ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, mụn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da cơ và viêm mũi dị ứng.

Các khía cạnh và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn dựa vào phần mô tả chi tiết dưới đây và yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân hỗn hợp, chất đồng phân không quang hoạt, racemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng,

trong đó:

----- được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, nếu -----^a là liên kết đôi, thì -----^b là liên kết đơn, R_a không có mặt và R_b là hydro; nếu -----^b là liên kết đôi, thì -----^a là liên kết đơn, R_a là hydro và R_b không có mặt;

vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_1 , R_2 và R_3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

mỗi R_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, -

$C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_{5a} và R_{5b} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, xyano, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$ và $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\begin{array}{c} N^{\sim}OR_8 \\ || \end{array}$;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl và $NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

mỗi R_7 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen và alkoxy;

R₉ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R₁₀ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl;

R₁₁ và R₁₂ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -COR₁₃, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

hoặc R₁₁ và R₁₂ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

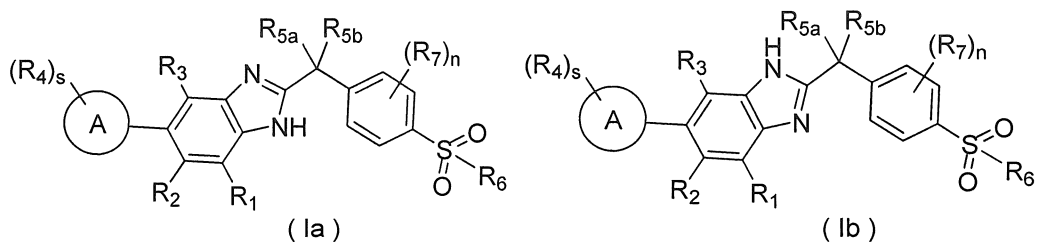
R₁₃ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

s là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

x là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hổ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, là hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib):

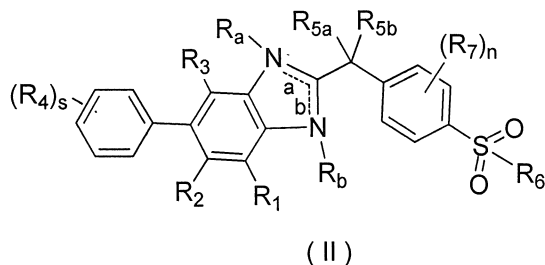


trong đó:

$R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I).

Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, tốt hơn là piperidinyl, phenyl, thienyl, furyl và pyridinyl.

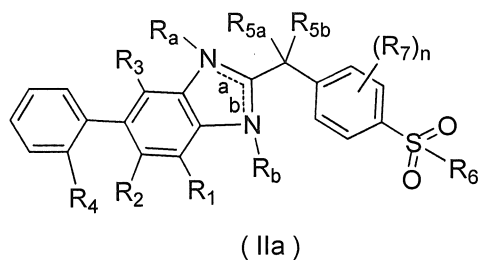
Theo một vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, là hợp chất có công thức (II):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I) .

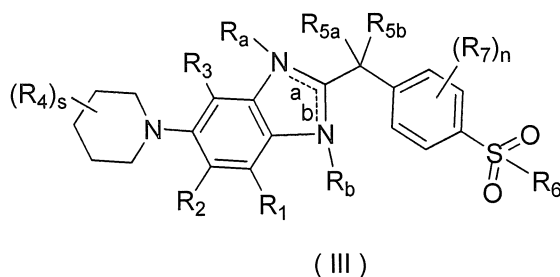
Theo một vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, là hợp chất có công thức (IIa):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 và n là như được xác định trong công thức (I).

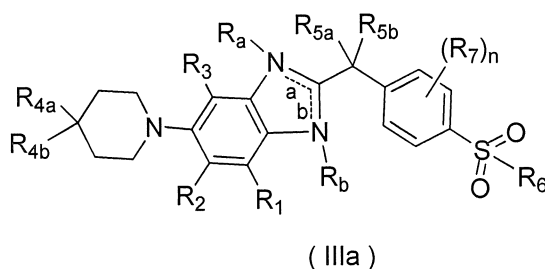
Theo một vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, là hợp chất có công thức (III):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I).

Theo một vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, là hợp chất có công thức (IIIa):



trong đó:

R_{4a} và R_{4b} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydro, alkyl và haloalkyl;

$\frac{a}{-}$, $\frac{b}{-}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 và n là như được xác định trong công thức (I).

Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, mỗi R_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, amino, $-OR_8$ và $-NR_{11}R_{12}$;

R_8 , R_{11} và R_{12} là như được xác định trong công thức (I).

Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, R_1 , R_2 , và R_3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và alkyl.

Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, R_{5a} và R_{5b} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, hydroxyalkyl, $-OR_8$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$ và $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$;

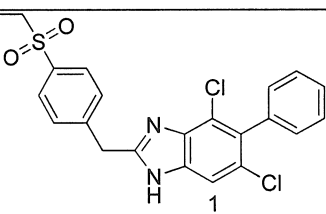
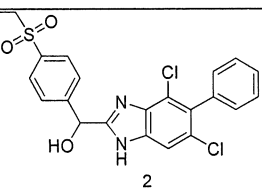
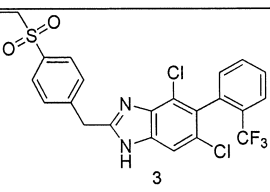
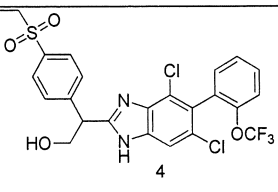
hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\begin{array}{c} N^{\sim}OR_8 \\ || \end{array}$; R_8 đến R_{12} và x là như được xác định trong công thức (I).

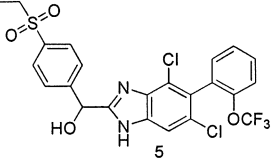
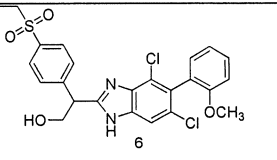
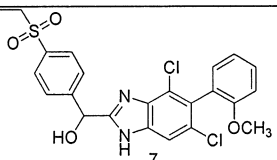
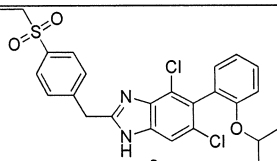
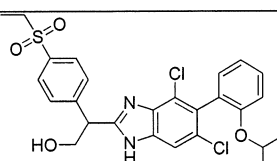
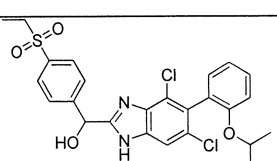
Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl,

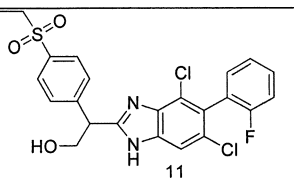
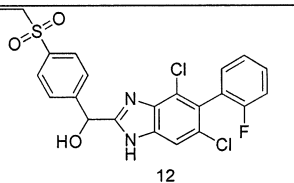
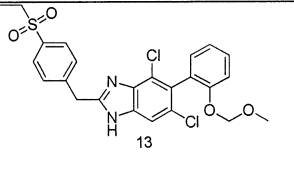
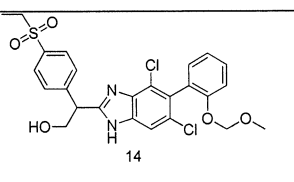
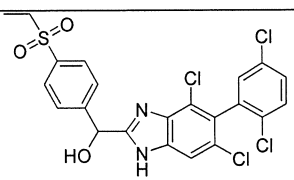
xycloalkyl, heteroxyclyl và $-NR_{11}R_{12}$, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy và xycloalkyl.

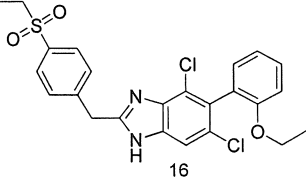
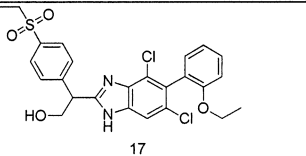
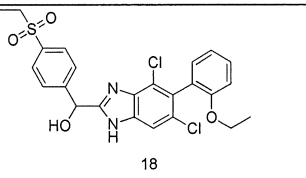
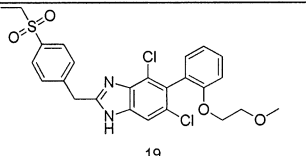
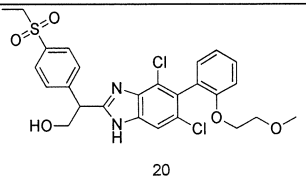
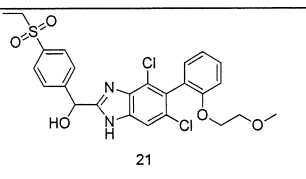
Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dùng, hoặc solvat của chúng, R_7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và alkyl.

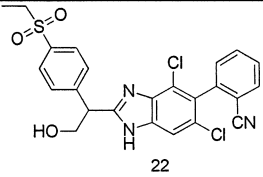
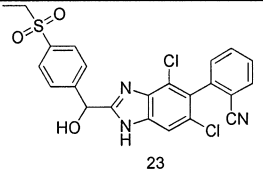
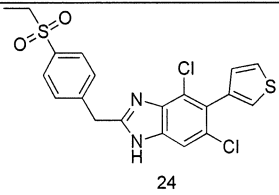
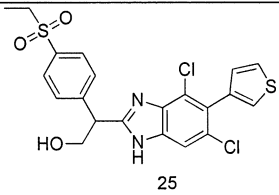
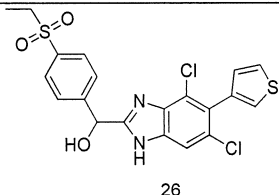
Các hợp chất điển hình theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

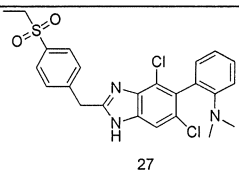
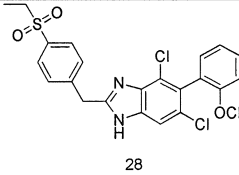
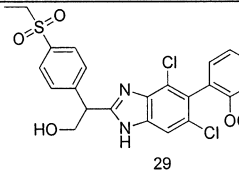
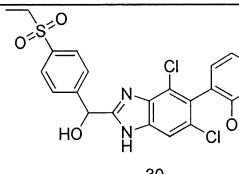
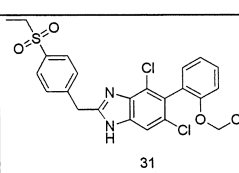
Ví dụ số	Tên hợp chất
1	 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
2	 (4,6-diclo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol
3	 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
4	 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

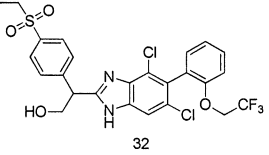
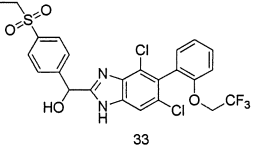
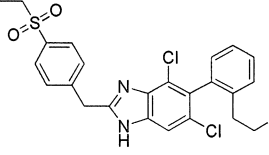
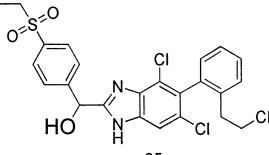
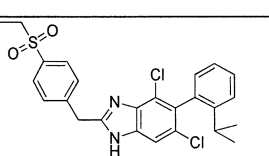
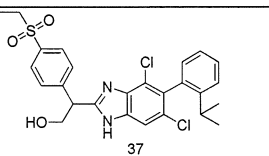
5	 (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
6	 2-(4,6-diclo-5-(2-metoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol
7	 (4,6-diclo-5-(2-metoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
8	 4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol
9	 2-(4,6-diclo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol
10	

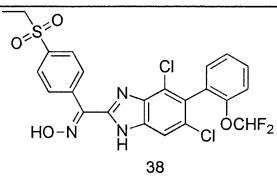
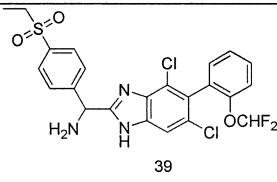
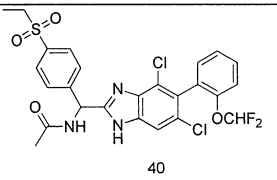
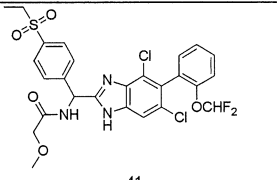
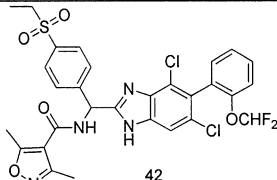
	(4,6-diclo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
11	 2-(4,6-diclo-5-(2-flophenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol
12	 (4,6-diclo-5-(2-flophenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
13	 4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(metoxymetoxi)fenil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol
14	 2-(4,6-diclo-5-(2-metoximetoksi)fenil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)fenil)etanol
15	 (4,6-diclo-5-(2,5-diclo)fenil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)fenil)metanol

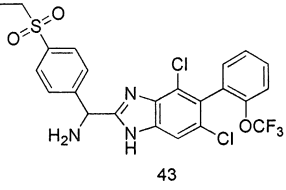
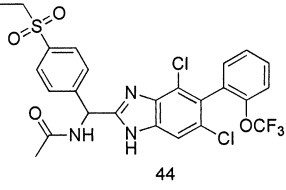
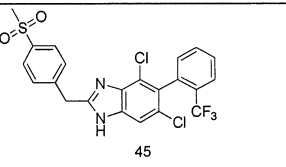
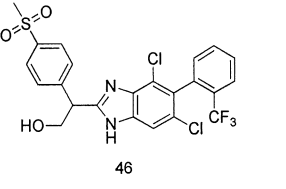
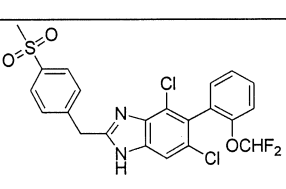
16	 16
	4,6-dichloro-5-(2-ethoxyphenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
17	 17
	2-(4,6-dichloro-5-(2-ethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
18	 18
	(4,6-dichloro-5-(2-ethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)methanol
19	 19
	4,6-dichloro-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
20	 20
	2-(4,6-dichloro-5-(2-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
21	 21

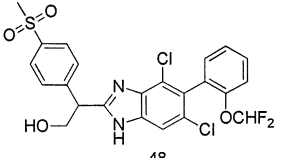
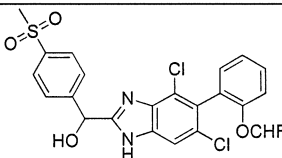
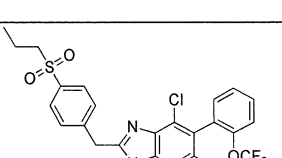
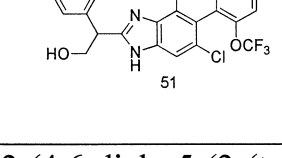
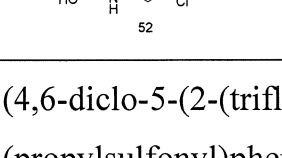
	(4,6-diclo-5-(2-(2-metoxietoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
22	 22
	2-(4,6-diclo-2-(1-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-2-hydroxyetyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-yl)benzonitril
23	 23
	2-(4,6-diclo-2-((4-(ethylsulfonyl)phenyl)(hydroxy)metyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-yl)benzonitril
24	 24
	4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(thiophen-3-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
25	 25
	2-(4,6-diclo-5-(thiophen-3-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol
26	 26

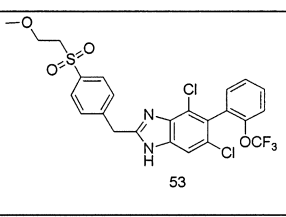
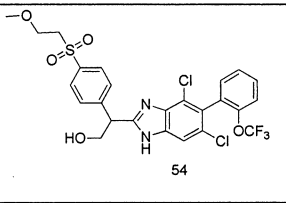
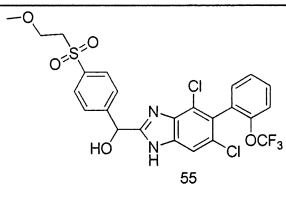
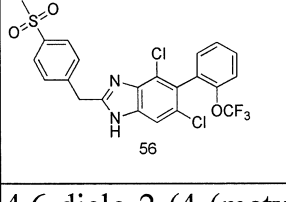
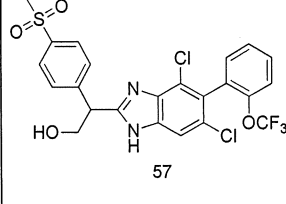
	(4,6-diclo-5-(thiophen-3-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
27	 27
	2-(4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-yl)- <i>N,N</i> -dimetylanilin
28	 28
	4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
29	 29
	2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol
30	 30
	(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
31	 31
	4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(2,2,2-trifloetoxo)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol

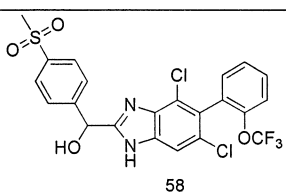
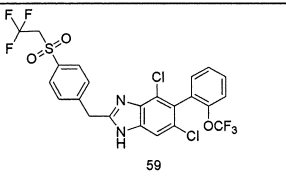
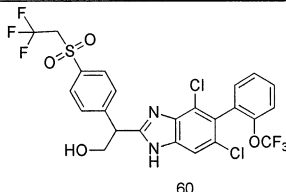
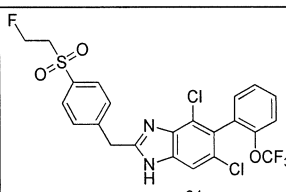
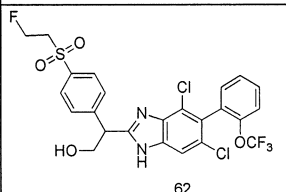
32	 32
	2-(4,6-dichloro-5-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
33	 33
	(4,6-dichloro-5-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)methanol
34	 34
	4,6-dichloro-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(3,3,3-trifluoropropyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
35	 35
	(4,6-dichloro-5-(2-(3,3,3-trifluoropropyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)methanol
36	 36
	4,6-dichloro-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropylphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
37	 37
	2-(4,6-dichloro-5-(2-isopropylphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-

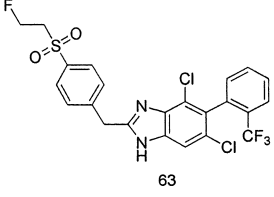
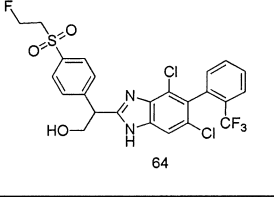
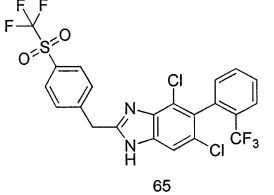
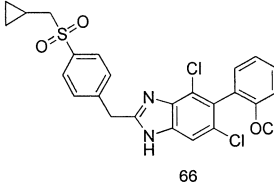
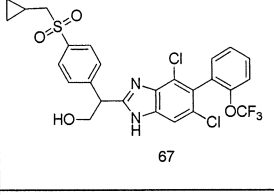
	(etylsulfonyl)phenyl)etanol
38	 38
	(E,Z)-(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanone oxime
39	 39
	(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanamine
40	 40
	N-((4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)methyl)acetamide
41	 41
	N-((4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)methyl)-2-methoxyacetamide
42	 42
	N-((4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)methyl)-3,5-dimethylisoxazol-4-carboxamide

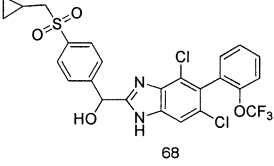
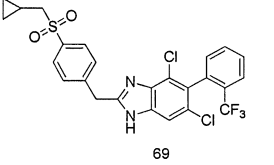
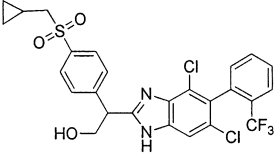
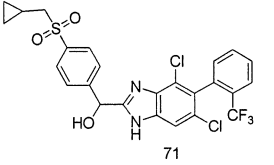
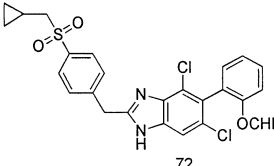
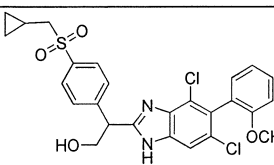
43	 43
	(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanamin
44	 44
	N-((4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metyl)axetamit
45	 45
	4,6-diclo-2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
46	 46
	2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanol
47	 47
	4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol

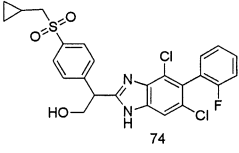
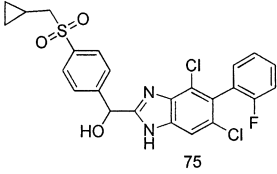
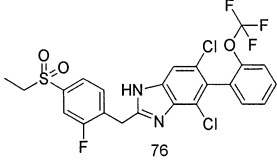
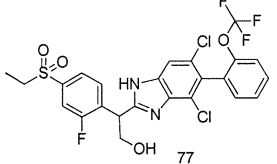
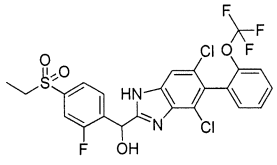
48	 48
	2-(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethanol
49	 49
	(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(methylsulfonyl)phenyl)methanol
50	 50
	4,6-dichloro-2-(4-(propylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
51	 51
	2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(propylsulfonyl)phenyl)ethanol
52	 52
	(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(propylsulfonyl)phenyl)methanol

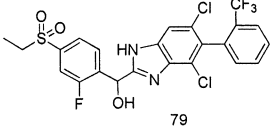
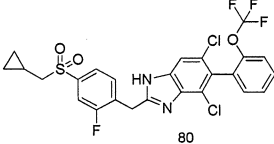
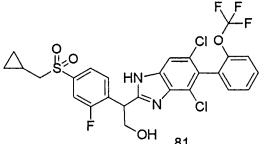
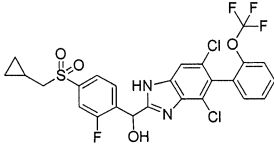
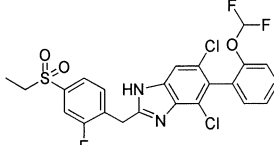
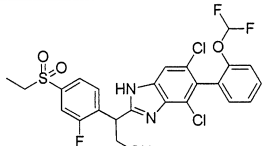
53	 53
	4,6-diclo-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
54	 54
	2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)phenyl)etanol
55	 55
	(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)phenyl)metanol
56	 56
	4,6-diclo-2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
57	 57
	2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanol

58	 58 (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(metylsulfonyl)phenyl)metanol
59	 59 4,6-diclo-2-(4-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol
60	 60 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)phenyl)etanol
61	 61 4,6-diclo-2-(4-((2-floetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol
62	 62 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((2-floetyl)sulfonyl)phenyl)etanol

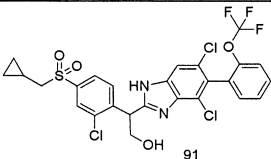
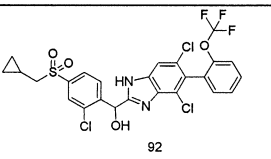
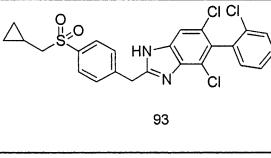
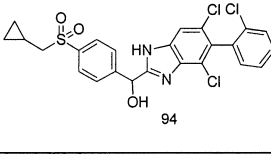
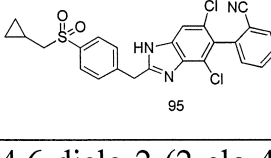
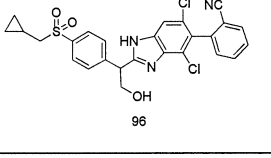
63	 4,6-dichloro-2-(4-((2-fluoroethyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazole
64	 2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((2-fluoroethyl)sulfonyl)phenyl)ethanol
65	 4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(4-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazole
66	 4,6-dichloro-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazole
67	 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)ethanol

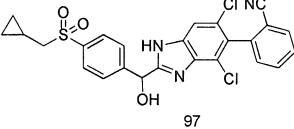
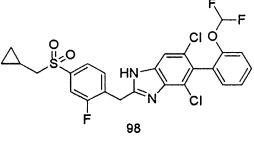
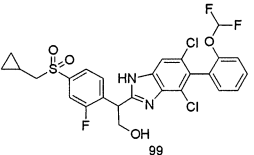
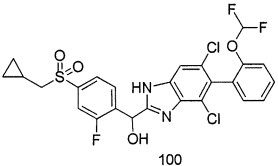
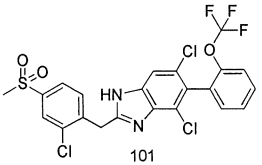
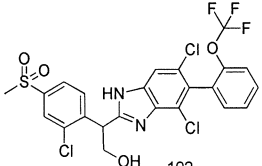
68	 68
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
69	 69
	4,6-dichloro-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
70	 70
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
71	 71
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
72	 72
	4,6-dichloro-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
73	 73

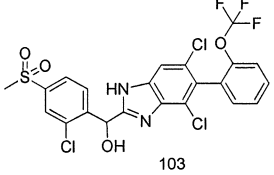
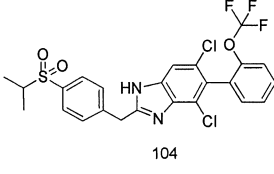
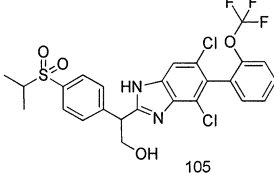
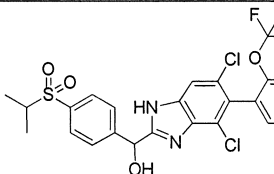
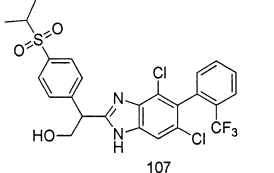
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)ethanol
74	
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)ethanol
75	
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methanol
76	
	4,6-dichloro-2-(4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenyl)-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazole
77	
	2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenyl)ethanol
78	
	(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenyl)methanol

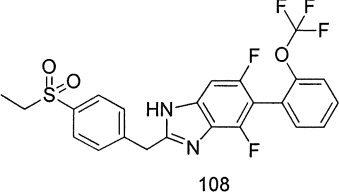
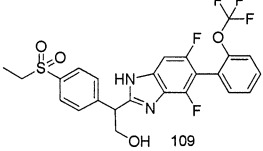
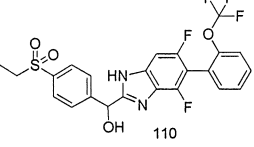
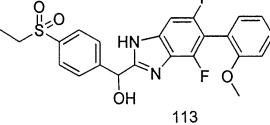
79	 79 (4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)metanol
80	 80 4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flobenzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol
81	 81 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flophenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
82	 82 (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flophenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
83	 83 4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flobenzyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol
84	 84 2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-

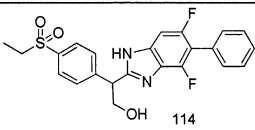
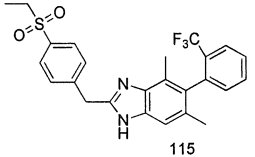
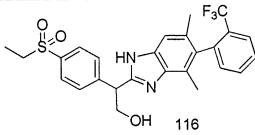
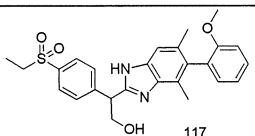
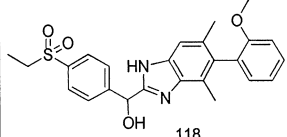
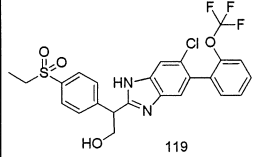
30

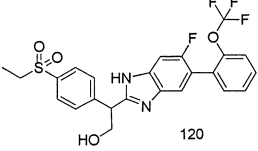
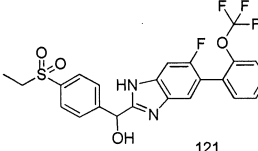
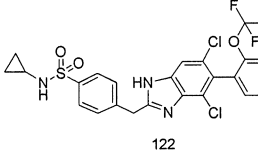
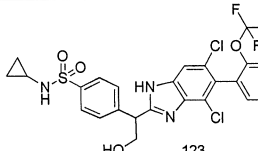
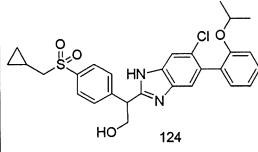
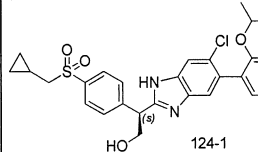
	4,6-diclo-2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
91	
	2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)etylsulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
92	
	(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
93	
	4,6-diclo-2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-clophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
94	
	(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-clophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
95	
	4,6-diclo-2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-xyanophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
96	
	2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)etylsulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-xyanophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol

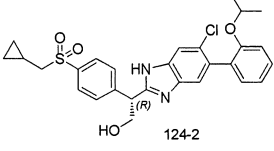
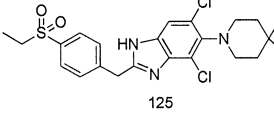
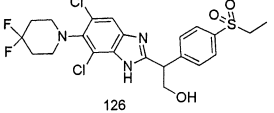
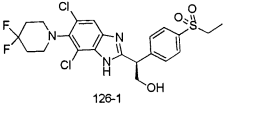
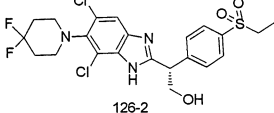
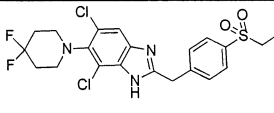
97	 97
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-cyanophenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
98	 98
	4,6-dichloro-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)-2-fluorophenyl)-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
99	 99
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)-2-fluorophenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
100	 100
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)-2-fluorophenyl)(4,6-dichloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
101	 101
	4,6-dichloro-2-(2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
102	 102
	2-(2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl))-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol

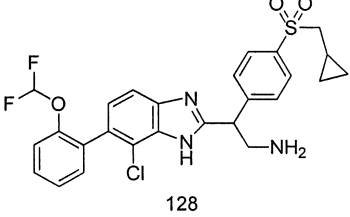
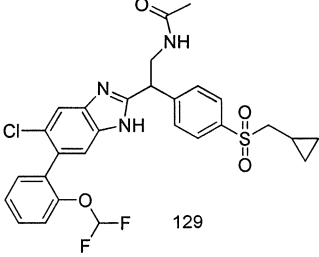
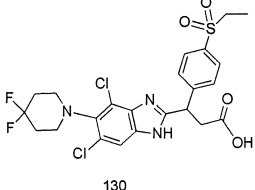
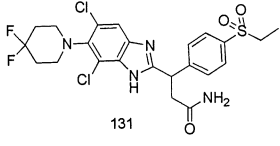
103	 (2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol
104	 4,6-dichloro-2-(4-((iso-propyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazole
105	 2-(4-((iso-propyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)ethanol
106	 (4-((iso-propyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol
107	 2-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((iso-propyl)sulfonyl)phenyl)ethanol

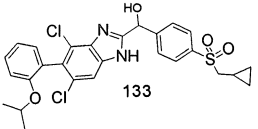
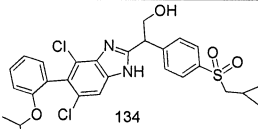
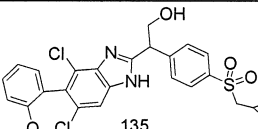
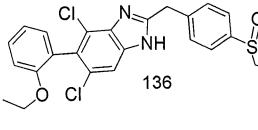
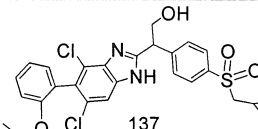
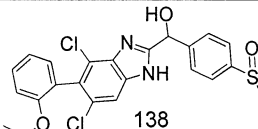
108	 108
	2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-difluoro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
109	 109
	2-(4,6-difluoro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
110	 110
	(4,6-difluoro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)methanol
111	 111
	2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-difluoro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol
112	112
113	 113
	(4,6-difluoro-5-(2-(trifluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)(4-

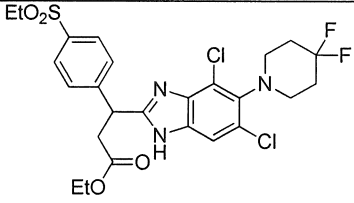
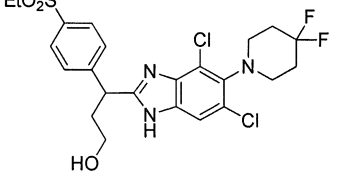
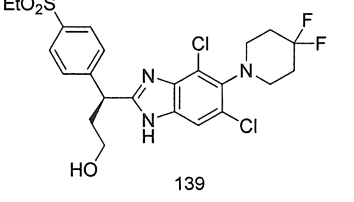
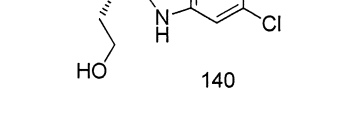
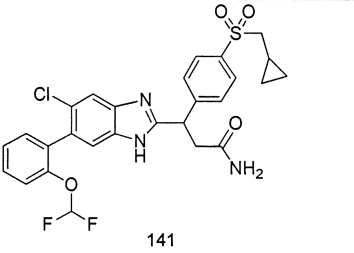
	(ethylsulfonyl)phenyl)metanol
114	 114
	2-(4,6-difluoro-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
115	 115
	2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-dimethyl-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazole
116	 116
	2-(4,6-dimethyl-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
117	 117
	2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-2-(5-(2-methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)ethanol
118	 118
	(4-(ethylsulfonyl)phenyl)(5-(2-methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
119	 119
	2-(6-chloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol

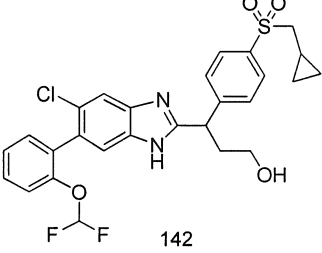
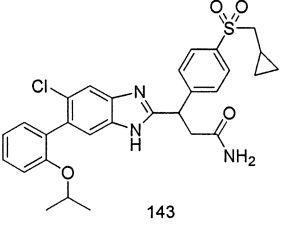
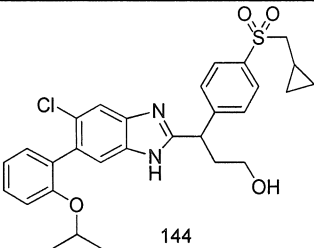
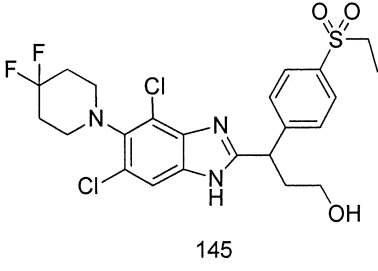
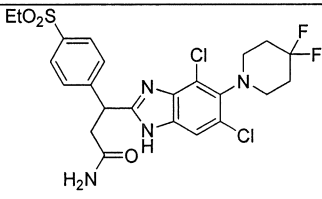
120	 120 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-2-(6-fluoro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethanol
121	 121 (4-(ethylsulfonyl)phenyl)(6-fluoro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol
122	 122 N-cyclopropyl-4-((4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)benzenesulfonamide
123	 123 N-cyclopropyl-4-(1-(4,6-dichloro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide
124	 124 2-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)ethanol
124-1	 124-1 (S)-2-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)ethanol

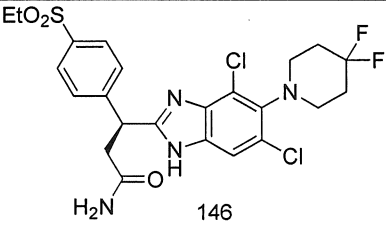
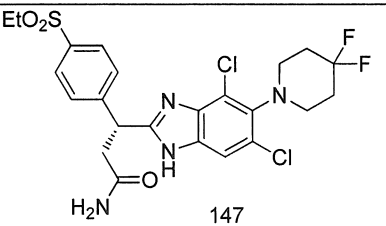
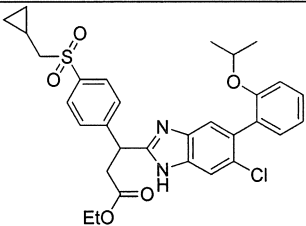
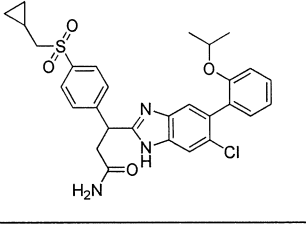
124-2	 124-2 (R)-2-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)ethanol
125	 125 4,6-dichloro-5-(4,4-diflopiroperidin-1-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol
126	 126 2-(5,7-dichloro-6-(4,4-diflopiroperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
126-1	 126-1 (R)-2-(5,7-dichloro-6-(4,4-diflopiroperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
126-2	 126-2 (S)-2-(5,7-dichloro-6-(4,4-diflopiroperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol
127	 127 5,7-dichloro-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)benzyl)-6-(4,4-diflopiroperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol

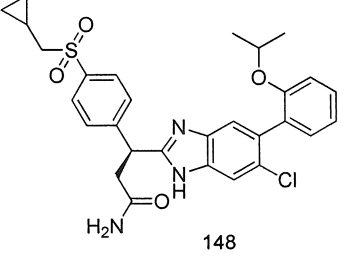
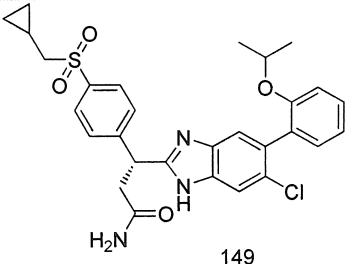
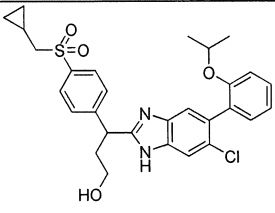
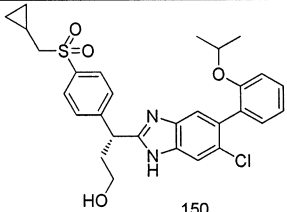
128	 128
	2-(7-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etanamin
129	 129
	<i>N</i> -(2-(7-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etyl)axetamit
130	 130
	Axit 3-(4,6-diclo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanoic
131	 131
	3-(4,6-diclo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit
132	132
	4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol

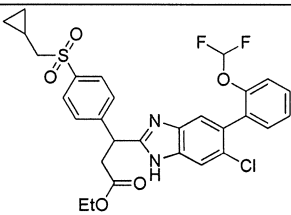
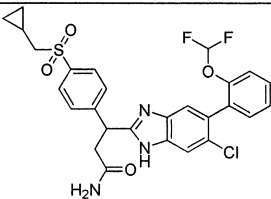
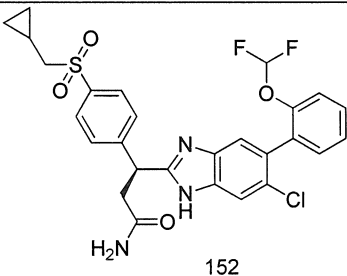
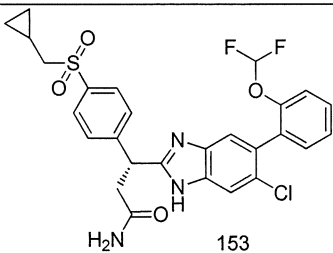
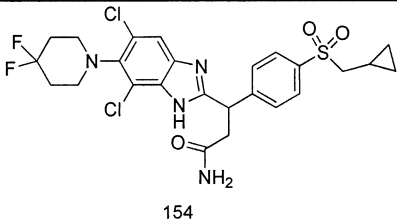
133	
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(5,7-dichloro-2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol
134	
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
135	
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-methoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
136	
137	
	2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-dichloro-5-(2-ethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)etanol
138	
	(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-dichloro-5-(2-ethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metanol

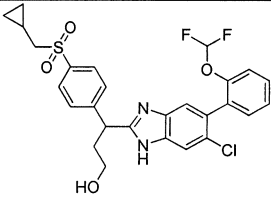
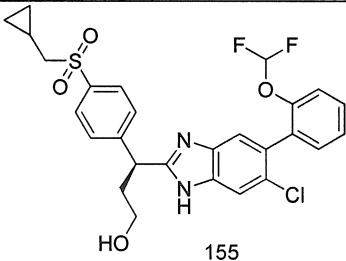
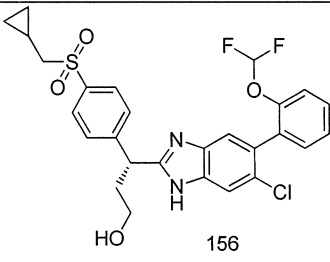
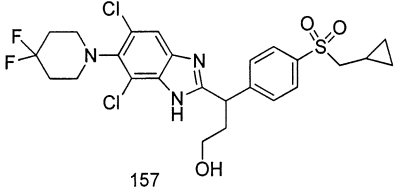
	
	ethyl 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoat
	
	3-(4,6-dichlo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol
139	
	(<i>S</i>)-3-(4,6-dichlo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol
140	
	(<i>R</i>)-3-(4,6-dichlo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol
141	
	3-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit

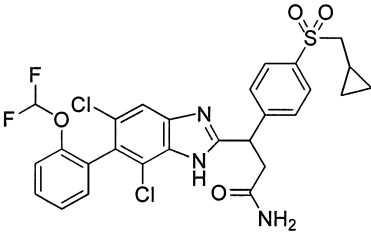
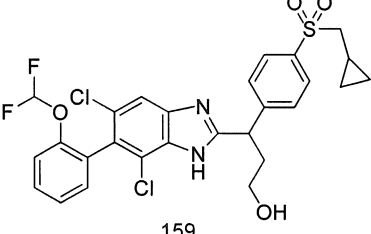
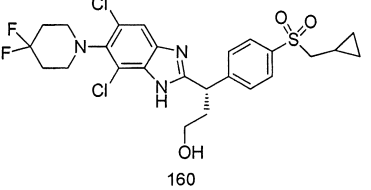
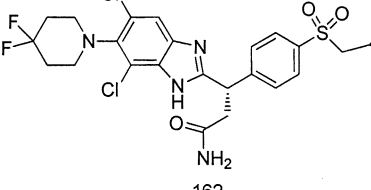
142	 142
	3-(5-chloro-6-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
143	 143
	3-(5-chloro-6-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
144	 144
	3-(5-chloro-6-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
145	 145
	3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol
	 146

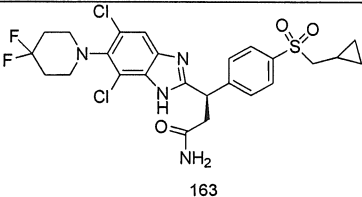
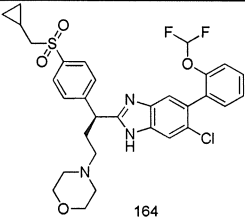
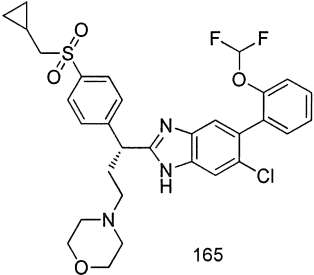
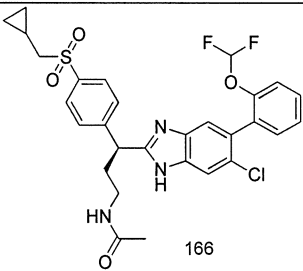
	3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit
146	 146
	(<i>S</i>)-3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit
147	 147
	(<i>R</i>)-3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit
	
	etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol -2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat
	
	3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit

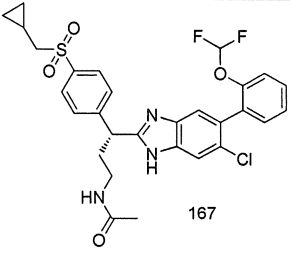
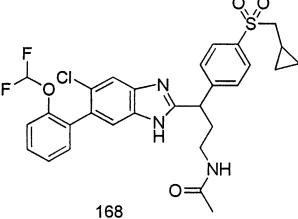
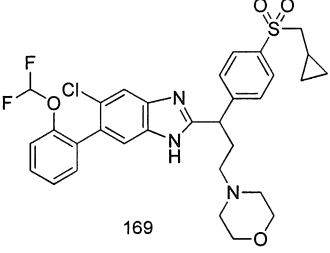
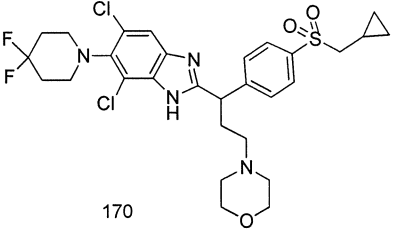
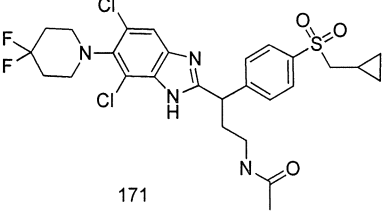
148	 148
	(<i>S</i>)-3-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-amine
149	 149
	(<i>R</i>)-3-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-amine
	
	3-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
150	 150
	(<i>R</i>)-3-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
151	151
	(<i>S</i>)-3-(6-chloro-5-(2-isopropoxyphenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol

	((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
	 ethyl 3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat
	 3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit
152	 (<i>S</i>)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit
153	 (<i>R</i>)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit
154	 154

	3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propanamit
	
	3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
155	
	(S)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
156	
	(R)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol
157	
	3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propan-1-ol

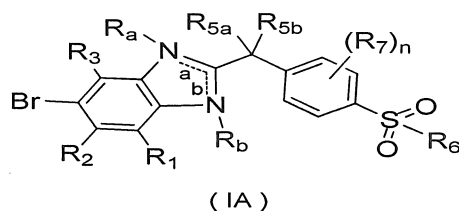
158	 158
	3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)propanamit
159	 159
	3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)propan-1-ol
160	 160
	(<i>S</i>)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)propan-1-ol
161	 161
	(<i>R</i>)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)propan-1-ol
162	 162
	(<i>S</i>)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(4,4-

	diflopiperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)propanamit
163	 163
	(<i>R</i>)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)propanamit
164	 164
	(<i>S</i>)-4-(3-(6-chloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin
165	 165
	(<i>R</i>)-4-(3-(6-chloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin
166	 166
	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(6-chloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propyl)axetamit

167	 167
	(R)-N-(3-(6-chloro-5-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propyl)acetamit
168	 168
	N-(3-(5-chloro-6-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propyl)acetamit
169	 169
	4-(3-(5-chloro-6-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin
170	 170
	4-(3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propyl)morpholin
171	 171
	N-(3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-dichloro-6-(4,4-

difloperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)propyl)axetamit
--

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IA),

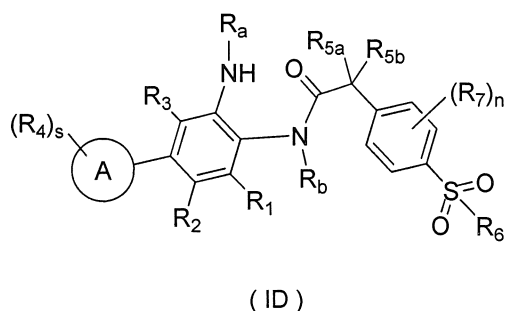
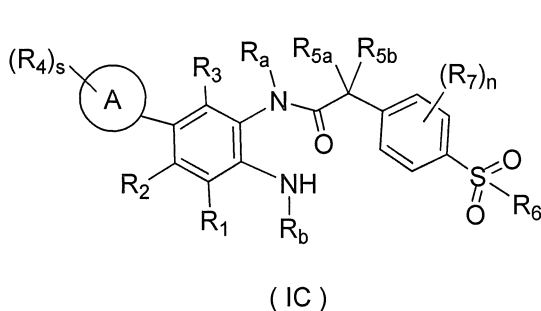


hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, mà là hợp chất trung gian để tổng hợp hợp chất có công thức (I),

trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 và n là như được xác định trong công thức (I).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IC) hoặc công thức (ID), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng,



trong đó:

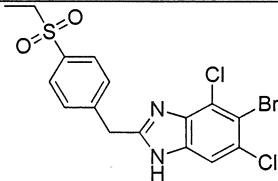
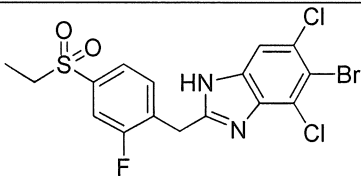
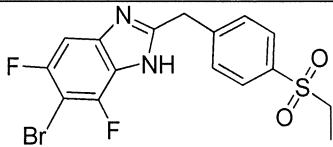
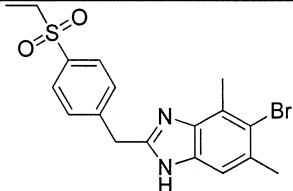
R_a và R_b là hydro;

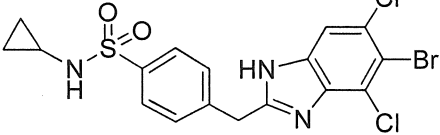
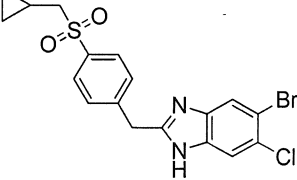
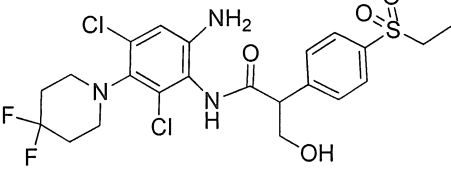
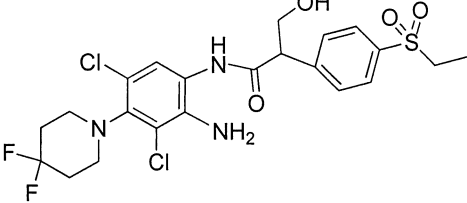
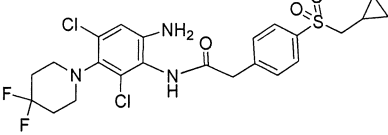
vòng A, $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I).

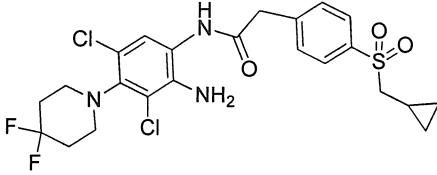
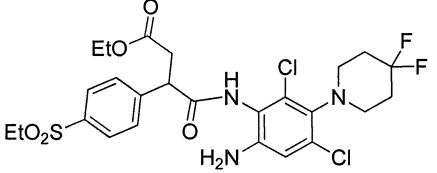
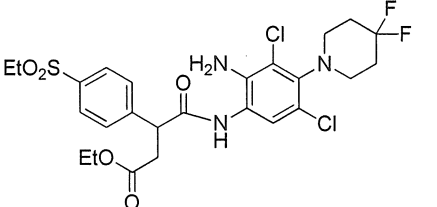
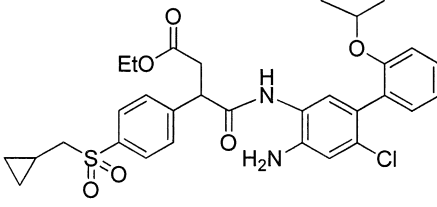
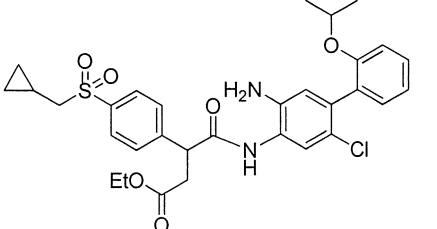
Theo một vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (IC) hoặc công thức (ID), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của

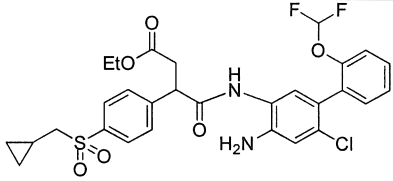
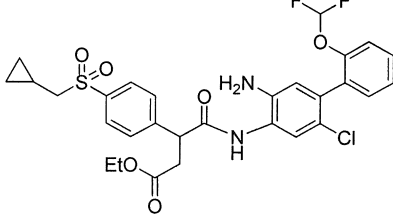
chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, C₃₋₆ xycloalkyl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, tốt hơn là piperidinyl, phenyl, thienyl, furyl và pyridinyl.

Các hợp chất trung gian điển hình theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được nêu trong bảng sau.

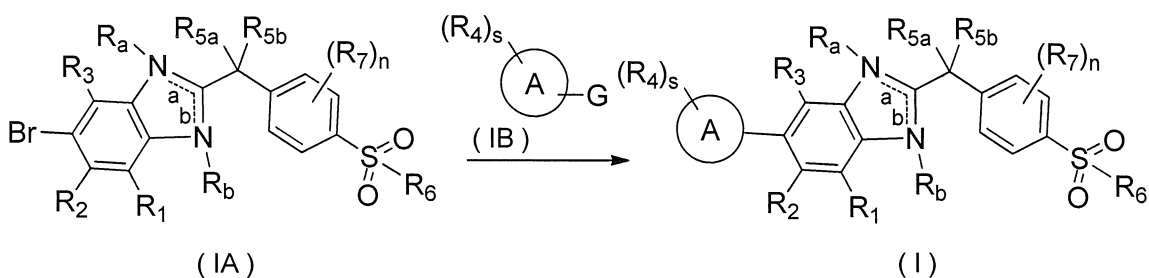
Ví dụ số	Tên hợp chất
	5-bromo-4,6-dichloro-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol
	5-bromo-4,6-dichloro-2-(4-(ethylsulfonyl)-2-fluorobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol
	6-bromo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol
	5-bromo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-dimethyl-1H-benzo[d]imidazol

	
	4-((5-bromo-4,6-dichloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-N-cyclopropylbenzenesulfonamid
	
	5-bromo-6-chloro-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol
	
	N-(6-amino-2,4-dichloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-hydroxypropanamid
	
	N-(2-amino-3,5-dichloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-hydroxypropanamid
	
	N-(6-amino-2,4-dichloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid

	
	<i>N</i> -(2-amino-3,5-dichloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamide
	
	ethyl 4-((6-amino-2,4-dichloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoate
	
	ethyl 4-((2-amino-3,5-dichloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoate
	
	ethyl 4-((4-amino-6-chloro-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoate
	
	ethyl 4-((5-amino-2-chloro-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoate

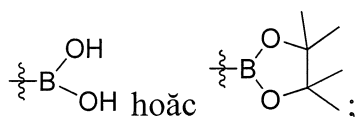
	 ethyl 4-((4-amino-6-chloro-2'-(difluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoate
	 ethyl 4-((5-amino-2-chloro-2'-(difluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoate

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IA) liên kết với hợp chất có công thức (IB) dưới điều kiện kiềm khi có mặt chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (I):



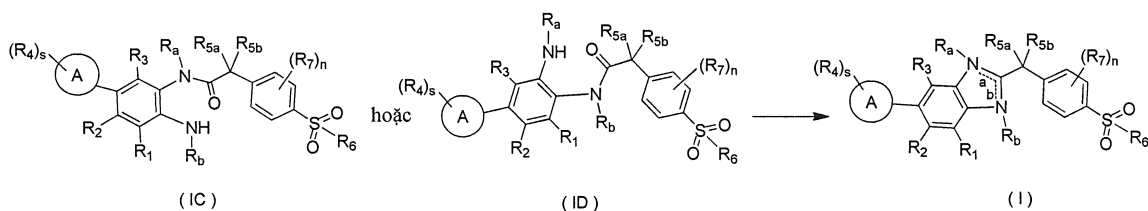
trong đó:

G là nhóm rời chuyển, tốt hơn là axit boronic hoặc borat, và tốt hơn nữa là



vòng A, $\overset{a}{\text{---}}$, $\overset{b}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I).

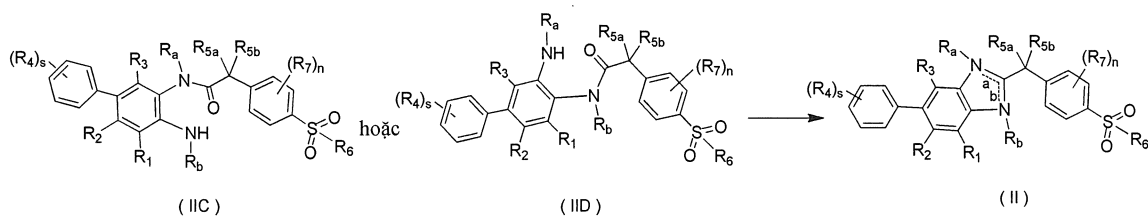
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), bao gồm bước đóng vòng hợp chất có công thức (IC) hoặc (ID) để thu được hợp chất có công thức (I):



trong đó:

vòng A, $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a, R_b, R₁~R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n và s là như được xác định trong công thức (I) .

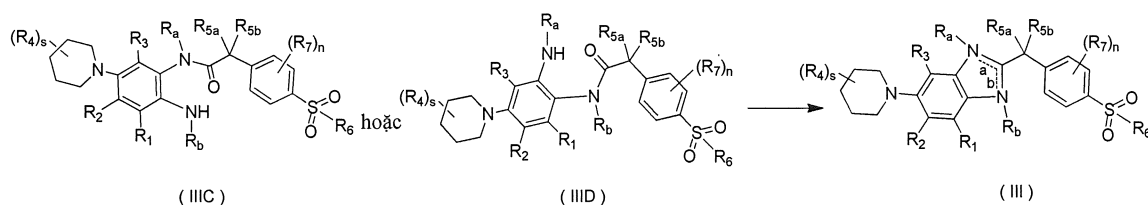
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước đóng vòng hợp chất có công thức (IIC) hoặc công thức (IID) để thu được hợp chất có công thức (II):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a, R_b, R₁~R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n và s là như được xác định trong công thức (II).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (III), bao gồm bước đóng vòng hợp chất có công thức (IIIC) hoặc công thức (IIID) trong phản ứng nội phân tử để thu được công thức (III):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (III).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của chúng có thể được sử dụng để ức chế thụ thể mô côi có liên quan đến retinoit gamma ($ROR\gamma$).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của chúng dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến protein thụ thể mô côi có liên quan đến retinoit gamma ($ROR\gamma$), trong đó bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến $ROR\gamma$ này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm, tự miễn và bệnh ung thư, trong đó bệnh viêm và tự miễn bao gồm bệnh viêm khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh thoái hóa khớp, bệnh viêm ruột từng vùng, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh tiểu đường tự miễn, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tự miễn ở mắt, bệnh tuyến giáp tự miễn, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ I, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, hội chứng viêm ruột, bệnh viêm khớp tự phát ở thanh thiếu niên, hội chứng Sjögren, bệnh Crohn, bệnh hen, bệnh Kawasaki, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh truyền nhiễm, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), bệnh phổi, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm tuyến giáp, chứng khô mắt, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh Behcet, bệnh hen, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, chứng thải ghép cùng loại, bệnh viêm đa cơ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, mụn, bệnh viêm

loét đại tràng, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da cơ và viêm mũi dị ứng.

Hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng có thể được dùng làm thuốc.

Hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng có thể được dùng làm chất ức chế ROR γ .

Bệnh hoặc rối loạn qua trung gian protein ROR γ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm và tự miễn và bệnh ung thư, trong đó bệnh viêm và tự miễn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh thoái hóa khớp, bệnh viêm ruột từng vùng, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh tiểu đường tự miễn, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tự miễn ở mắt, bệnh tuyến giáp tự miễn, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ I, hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, hội chứng viêm ruột, bệnh viêm khớp tự phát ở thanh thiếu niên, hội chứng Sjögren, bệnh Crohn, bệnh hen, bệnh Kawasaki, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh truyền nhiễm, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), bệnh phổi, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm tuyến giáp, chứng khô mắt, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh Behcet, bệnh hen, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, chứng thái ghép cùng loại, bệnh viêm da cơ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, mụn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da cơ và viêm mũi dị ứng; và trong đó các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, sacom bao hoạt dịch, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư não, bệnh ung thư da, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư bàng

quang, bệnh ung thư gan, u ống dẫn trứng, u buồng trứng, u phúc mạc, u melanin, u rốn, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm thần kinh, carxinom tế bào gan, u thận có hình vú, u đầu và cổ, bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Các định nghĩa

Trừ khi được quy định theo cách khác, các thuật ngữ được sử dụng ở đây có nghĩa sau.

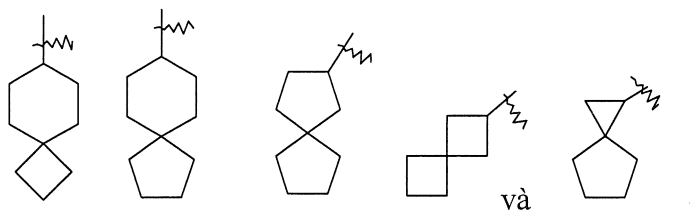
“Alkyl” chỉ nhóm hydrocarbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là C_1 - C_{12} alkyl, tốt hơn nữa là C_1 - C_6 alkyl, đôi khi tốt hơn nữa là C_1 - C_4 alkyl. Các ví dụ không giới hạn bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 2,3-dimethylbutyl, n-heptyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 5-methylhexyl, 2,3-dimethylpentyl, 2,4-dimethylpentyl, 2,2-dimethylpentyl, 3,3-dimethylpentyl, 2-ethylpentyl, 3-ethylpentyl, n-octyl, 2,3-dimethylhexyl, 2,4-dimethylhexyl, 2,5-dimethylhexyl, 2,2-dimethylhexyl, 3,3-dimethylhexyl, 4,4-dimethylhexyl, 2-ethylhexyl, 3-ethylhexyl, 4-ethylhexyl, 2-methyl-2-ethylpentyl, 2-methyl-3-ethylpentyl, n-nonyl, 2-methyl-2-ethylhexyl, 2-methyl-3-ethylhexyl, 2,2-diethylpentyl, n-decyl, 3,3-diethylhexyl, 2,2-diethylhexyl, và các chất đồng phân mạch nhánh của chúng. Tốt hơn nữa là nhóm alkyl là alkyl thấp có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ không giới hạn bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 2,3-dimethylbutyl, và nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Nếu được thế, (các) nhóm thế có thể được thế ở vị trí nối có sẵn bất kỳ.

“Alkylen” chỉ nguyên tử hydro của alkyl mà được thế tiếp. Ví dụ, metylen(-CH₂-), 1,2-etylen(-CH₂CH₂-), 1,3-propylen(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butylen(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), và nhóm tương tự.

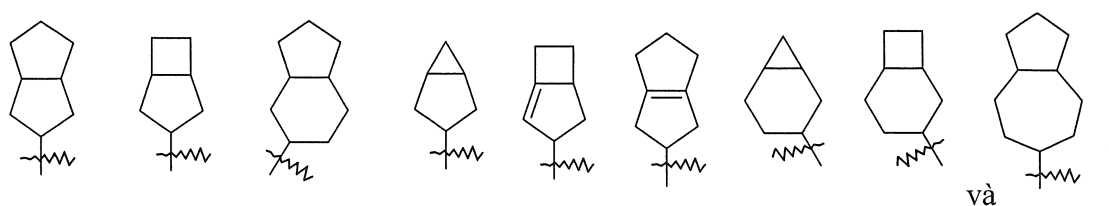
“Alkenyl” dùng để chỉ alkyl được định nghĩa trên đây mà có ít nhất hai nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, đôi khi tốt hơn nữa là có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, ví dụ, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-, 2- hoặc 3-butenyl và nhóm tương tự. Nhóm alkenyl có thể được thế hoặc không được thế. Nếu được thế, tốt hơn là (các) nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxyl, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxyl, alkoxyl dị vòng, xycloalkylthio và heteroxyclylthio.

“Xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocarbon đơn vòng hoặc đa vòng no có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và tốt nhất là có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl đơn vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, và nhóm tương tự. Xycloalkyl đa vòng bao gồm xycloalkyl có vòng spiro, vòng ngưng tụ hoặc vòng cầu nối.

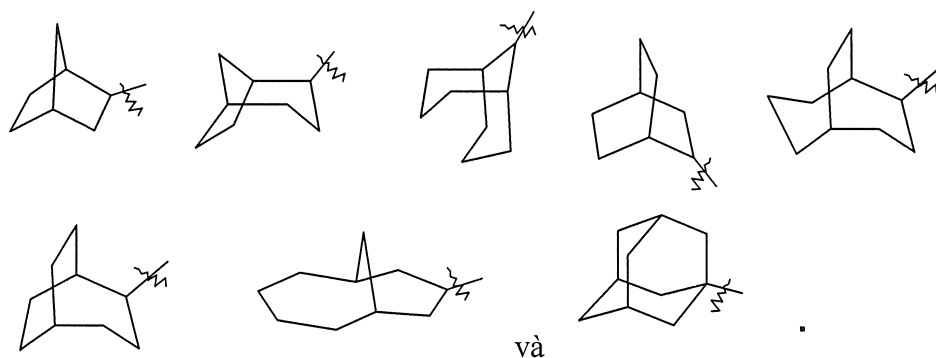
“Spiro xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm đa vòng có từ 5 đến 20 cạnh trong đó các vòng được nối với nhau thông qua một nguyên tử cacbon chung (được gọi là nguyên tử spiro), tốt hơn là spiro xycloalkyl có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là spiro xycloalkyl có từ 7 đến 10 cạnh. Tùy theo số nguyên tử spiro chung, spiro xycloalkyl có thể được chia thành mono-spiro xycloalkyl, di-spiro xycloalkyl, hoặc poly-spiro xycloalkyl, và tốt hơn là mono-spiro xycloalkyl hoặc di-spiro xycloalkyl, tốt hơn nữa là mono-spiro xycloalkyl có 4 cạnh/4 cạnh, 4 cạnh/5 cạnh, 4 cạnh/6 cạnh, 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh. Các ví dụ không giới hạn về các spiro xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



“Xycloalkyl ngưng tụ” dùng để chỉ nhóm đa vòng toàn cacbon có từ 5 đến 20 cạnh, trong đó mỗi vòng trong hệ vòng có chung một cặp nguyên tử cacbon liền kề với vòng khác, tốt hơn là xycloalkyl ngưng tụ có 6 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa là xycloalkyl ngưng tụ có từ 7 đến 10 cạnh. Tùy theo số vòng, xycloalkyl ngưng tụ có thể được chia thành xycloalkyl ngưng tụ hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, tốt hơn là xycloalkyl ngưng tụ hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, và tốt hơn nữa là hai vòng hoặc ba vòng. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



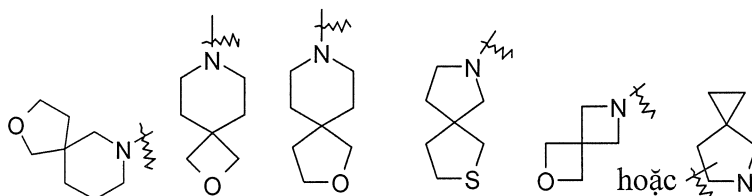
“Xycloalkyl cầu nối” dùng để chỉ nhóm đa vòng toàn cacbon có từ 5 đến 20 cạnh, trong đó cứ hai vòng trong hệ vòng có chung hai nguyên tử không liên kết, tốt hơn là xycloalkyl cầu nối có 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là xycloalkyl cầu nối có 7 đến 10 cạnh. Tùy theo số vòng, xycloalkyl cầu nối có thể được chia thành xycloalkyl cầu nối hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, và tốt hơn là xycloalkyl cầu nối hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, và tốt hơn nữa là xycloalkyl cầu nối hai vòng hoặc ba vòng. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl cầu nối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



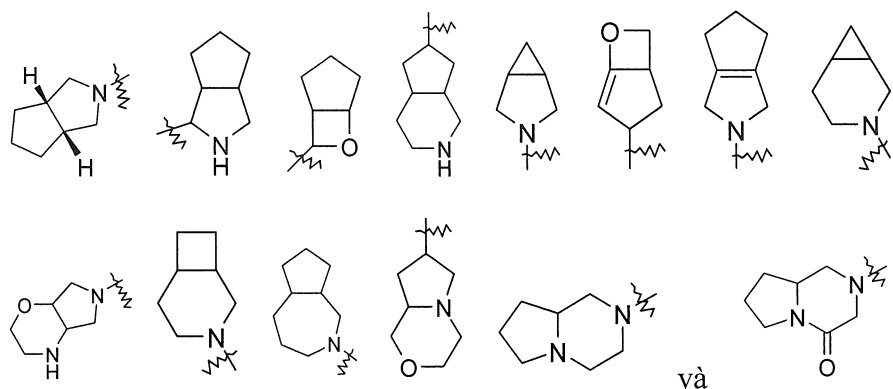
Xycloalkyl này bao gồm xycloalkyl trên đây ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, trong đó vòng liên kết với cấu trúc gốc là xycloalkyl. Các ví dụ không giới hạn bao gồm indanyl, tetrahydronaphthyl, benzoxycycloheptyl và nhóm tương tự.

“Heteroxyclyl” dùng để chỉ nhóm hydrocarbon đơn vòng hoặc đa vòng no và/hoặc không no một phần có từ 3 đến 20 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_m$ (trong đó m là số nguyên được chọn từ 0 đến 2) làm các nguyên tử vòng, nhưng loại trừ -O-O-, -O-S- hoặc -S-S- trong vòng, và các nguyên tử vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 nguyên tử trong đó có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là từ 3 đến 6 nguyên tử. Các ví dụ không giới hạn về heteroxyclyl đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydroimidazolyl, dihydrofuranyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, piperidyl, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, homopiperazinyl và nhóm tương tự. Heteroxyclyl đa vòng bao gồm heteroxyclyl có vòng spiro, vòng ngưng tụ hoặc vòng cầu nối.

“Spiro heteroxyclyl” dùng để chỉ heteroxyclyl đa vòng có từ 5 đến 20 cạnh trong đó các vòng được liên kết với nhau thông qua một nguyên tử chung (được gọi là nguyên tử spiro), trong đó các vòng này có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_m$ (trong đó m là số nguyên được chọn từ 0 đến 2) làm các nguyên tử vòng và các nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không vòng nào trong số các vòng này có hệ điện tử pi liên hợp hoàn toàn; tốt hơn là spiro heteroxyclyl có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là spiro heteroxyclyl có từ 7 đến 10 cạnh. Tùy theo số nguyên tử spiro chung, có thể chia spiro heteroxyclyl thành mono-spiro heteroxyclyl, di-spiro heteroxyclyl, hoặc poly-spiro heteroxyclyl, tốt hơn là mono-spiro heteroxyclyl hoặc di-spiro heteroxyclyl, và tốt hơn nữa là mono-spiro heteroxyclyl 4 cạnh/4 cạnh, 4 cạnh/5 cạnh, 4 cạnh/6 cạnh, 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh. Các ví dụ không giới hạn về spiro heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



“Heteroxyclyl ngưng tụ” dùng để chỉ nhóm heteroxyclyl đa vòng có từ 5 đến 20 cạnh, trong đó mỗi vòng trong hệ vòng có chung một cặp nguyên tử liền kề với vòng khác, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không vòng nào trong số các vòng này có hệ điện tử pi liên hợp hoàn toàn, và trong đó các vòng này có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_m$ (trong đó m là số nguyên được chọn từ 0 đến 2) làm nguyên tử vòng, và các nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon; tốt hơn là heteroxyclyl ngưng tụ có 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl ngưng tụ có 7 đến 10 cạnh. Tùy theo số vòng, heteroxyclyl ngưng tụ có thể được chia thành heteroxyclyl ngưng tụ hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, tốt hơn là heteroxyclyl ngưng tụ hai vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl ngưng tụ hai vòng 5 cạnh/5 cạnh, hoặc 5 cạnh/6 cạnh. Các ví dụ không giới hạn về heteroxyclyl ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



“Heteroxyclyl cầu nối” dùng để chỉ nhóm heteroxyclyl đa vòng có từ 5 đến 14 cạnh, trong đó cứ hai vòng trong hệ vòng có chung hai nguyên tử không liên kết, trong đó các vòng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không vòng nào trong số các vòng này có hệ điện tử pi liên hợp hoàn toàn, và các vòng có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_m$ (trong đó m là số nguyên được chọn từ 0 đến 2) làm nguyên tử vòng, và các nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon; tốt hơn là heteroxyclyl cầu nối có từ 6 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl cầu nối có từ 7 đến 10 cạnh. Tùy theo số vòng, có thể chia heteroxyclyl cầu nối thành heteroxyclyl cầu nối hai vòng, ba vòng, bốn vòng hoặc đa vòng, và tốt hơn là heteroxyclyl cầu nối hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, và tốt hơn nữa là

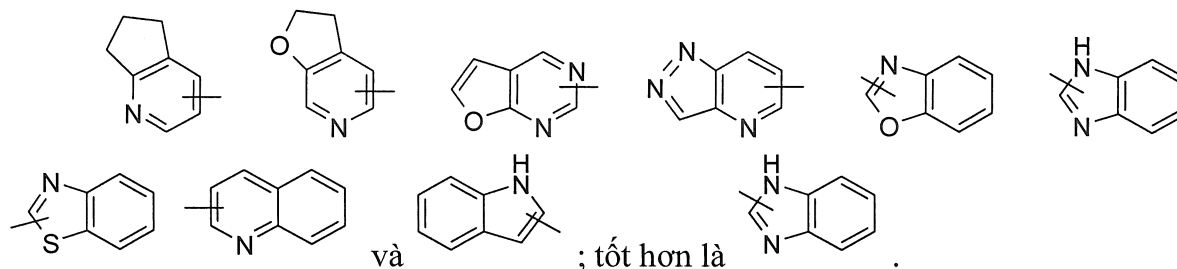

 , v.v.

à .

và ; tốt hơn

62

Heteroaryl bao gồm heteroaryl trên đây được ngưng tụ với aryl, heterocyclyl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng liên kết với cấu trúc gốc là heteroaryl. Các ví dụ không giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



“Alkoxy” dùng để chỉ nhóm -O-(alkyl) hoặc -O-(xycloalkyl không được thế), trong đó alkyl là như được nêu trên. Các ví dụ không giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và nhóm tương tự.

“Haloalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen, trong đó alkyl là như được nêu trên.

“Haloalkoxy” dùng để chỉ alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều halogen, trong đó alkoxy là như được nêu trên.

“Hydroxyalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng hydroxy, trong đó alkyl là như được nêu trên.

“Hydroxy” dùng để chỉ nhóm -OH.

“Halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

“Amino” dùng để chỉ nhóm -NH₂.

“Xyano” dùng để chỉ nhóm -CN.

“Nitro” dùng để chỉ nhóm -NO₂.

“Oxo” dùng để chỉ =O.

“Carboxyl” dùng để chỉ nhóm -C(O)OH.

“Este carboxylic” dùng để chỉ nhóm -C(O)O(alkyl) hoặc -C(O)O(xycloalkyl), trong đó alkyl và xycloalkyl là như được nêu trên.

“Tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc trường hợp được mô tả sau đó có thể là, nhưng không nhất thiết phải là, và các mô tả như vậy bao gồm tình huống trong đó sự kiện hoặc trường hợp có thể xảy ra hoặc không xảy ra. Ví dụ, “nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl có thể là, nhưng không nhất thiết phải, có

mặt, và mô tả như vậy bao gồm tình huống mà nhóm dị vòng được thế bằng alkyl và nhóm dị vòng không được thế bằng alkyl.

“Được thế” dùng để chỉ một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm, tốt hơn là tối đa là 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử hydro, độc lập được thế bằng số nhóm thế tương ứng. Không cần phải nói rằng các nhóm thế chỉ tồn tại ở vị trí hóa học có thể có của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định được liệu có thể thế được hay không bằng các thử nghiệm hoặc lý thuyết mà không cần phải quá nỗ lực. Ví dụ, nếu amino hoặc hydroxy có hydro tự do được liên kết với nguyên tử cacbon có các liên kết không no (như olefinic) có thể không ổn định.

Đối với các nhóm thế bất kỳ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, alkoxy dị vòng, xycloalkylthio, heteroxyclylthio, và este carboxylic được đề cập trong bản mô tả, tốt hơn là alkyl bất kỳ là C₁-C₆ alkyl, đôi khi tốt hơn nữa là C₁-C₄ alkyl; tốt hơn là alkenyl bất kỳ là C₂-C₆ alkenyl, đôi khi tốt hơn nữa là C₁-C₄ alkenyl; tốt hơn là alkynyl bất kỳ là C₂-C₆ alkynyl, đôi khi tốt hơn nữa là C₁-C₄ alkynyl; tốt hơn là xycloalkyl bất kỳ là C₃-C₆ xycloalkyl; tốt hơn là heteroxyclyl bất kỳ là heteroxyclyl có từ 5- đến 10 cạnh, đôi khi tốt hơn nữa là heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh; tốt hơn là aryl bất kỳ là C₆-C₁₀ aryl, tốt hơn nữa là phenyl; heteroaryl bất kỳ là heteroaryl có 5- đến 10 cạnh, đôi khi tốt hơn nữa là heteroaryl có 5- hoặc 6 cạnh; và tốt hơn là este carboxylic bất kỳ là este C₁-C₄ alkyl, đôi khi tốt hơn nữa là este metyl hoặc etyl.

“Được phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng/chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các thành phần hóa học khác như chất mang và tá được dụng/chấp nhận được về mặt sinh lý. Mục đích của được phẩm là nhằm tạo điều kiện thuận tiện cho việc sử dụng hợp chất cho cơ quan và hấp thu hoạt chất và do đó thể hiện hoạt tính sinh học.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối hoặc solvat được dụng. Muối được dụng có thể là muối cộng axit bất kỳ được tạo thành bởi hợp chất có công thức I và axit được dụng như axit phosphoric, sulfuric, clohydric, bromhydric, xitric, maleic, malonic, mandelic, succinic, fumaric, axetic, lactic, nitric, sulfonic, p-toluen sulfonic, metan sulfonic, hoặc axit tương tự.

“Solvat” dùng để chỉ sự kết hợp vật lý giữa hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, phân tử dung môi, dù là dung môi hữu cơ hoặc vô cơ. Sự kết hợp vật lý này bao gồm sự liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có thể phân tách được, ví dụ, khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, phân tử dung môi được kết hợp trong mạng lưới tinh thể của chất rắn dạng tinh thể. Các solvat được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrat, etanolat, metanolat, và isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

“Lượng hữu hiệu dùng để điều trị” dùng để chỉ tổng lượng mỗi hoạt chất mà đủ để đem lại lợi ích có ý nghĩa trên bệnh nhân, ví dụ làm giảm tải lượng virus kéo dài. Nếu áp dụng cho từng hoạt chất, được sử dụng một mình, thì thuật ngữ này dùng để chỉ một mình thành phần đó. Nếu được áp dụng cho hỗn hợp, thuật ngữ này dùng để chỉ lượng kết hợp của các hoạt chất mà thu được tác dụng điều trị, dù được sử dụng kết hợp, liên tiếp hoặc đồng thời.

“Dược dụng” dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của bệnh nhân mà không gây độc, gây kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng phù hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ, và hiệu quả đối với mục đích sử dụng.

“Bệnh nhân” hoặc “đối tượng” bao gồm cả người và động vật có vú, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở mèo, chó, bò, ngựa, hoặc động vật tương tự.

“Điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ: (i) việc ức chế bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, tức là, kìm hãm sự phát triển của nó; và (ii) làm giảm bớt bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, tức là làm thoái lui bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ được mô tả để ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh không xảy ra ở bệnh nhân mà có thể bị mắc bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh nhưng vẫn chưa được chẩn đoán là mang bệnh.

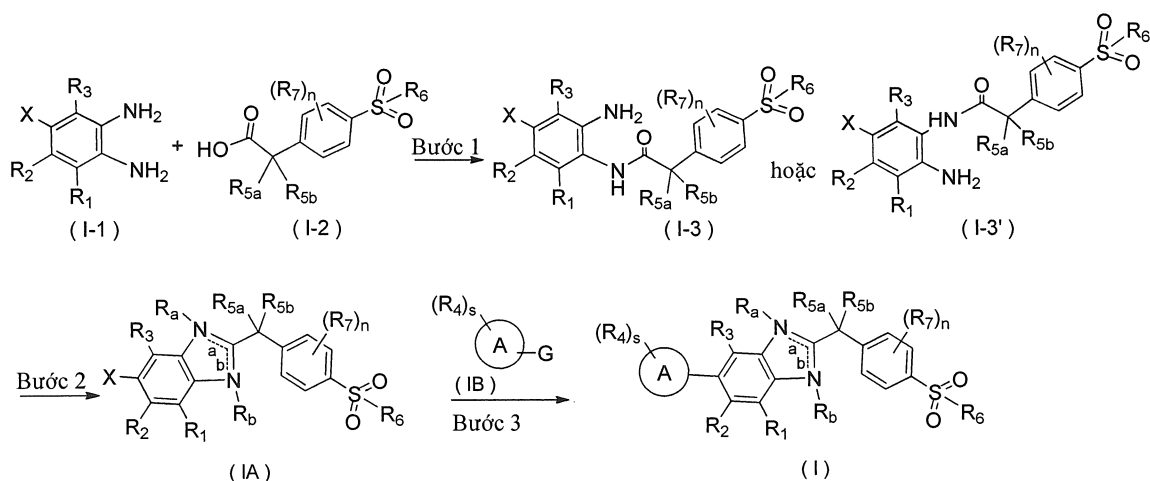
Tất cả các thuật ngữ trong sáng chế, trừ khi được nêu cụ thể, sẽ có nghĩa thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp tổng hợp theo sáng chế

Để đạt được mục đích của sáng chế, sáng chế áp dụng các giải pháp kỹ thuật tổng hợp sau:

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm các bước sau:

Sơ đồ 1



Bước 1, hợp chất có công thức (I-1) được tiến hành phản ứng ngưng tụ với hợp chất có công thức (I-2) trong môi trường kiềm để thu được hợp chất có công thức (I-3) hoặc công thức (I-3') ;

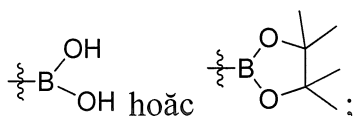
Bước 2, hợp chất có công thức (I-3) hoặc công thức (I-3') được tiến hành phản ứng nội phân tử khi có mặt axit để thu được hợp chất có công thức (IA);

Bước 3, hợp chất có công thức (IA) được tiến hành phản ứng liên kết với công thức (IB) trong môi trường kiềm khi có mặt chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (I);

trong đó:

X là halogen, tốt hơn là brom;

G là nhóm rời chuyển, tốt hơn là axit boronic hoặc borat; tốt hơn nữa là



vòng A, $\frac{a}{-}$, $\frac{b}{-}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được xác định trong công thức (I).

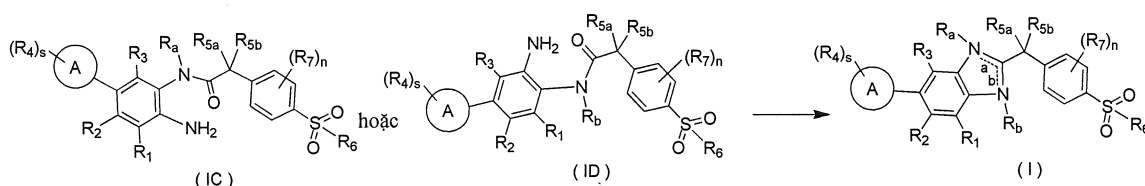
Các tác nhân kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ, trong đó bazơ hữu cơ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triethylamin, *N,N*-disopropyletylamin, *n*-butyllithi, lithi diisopropylamit, kali axetat, natri tert-butoxit hoặc kali tert-butoxit, trong đó bazơ vô cơ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, kali phosphat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat.

Chất xúc tác trên cơ sở phosphin paladi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-(dicyclohexylphosphino)-2,4,6-triisopropylbiphenyl, $(\pm)$ -2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0), paladi diaxetat, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, triphenylphosphin và tetrakis(triphenylphosphin)paladi.

Tốt hơn là, các phản ứng trên đây được tiến hành trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, ete dầu mỏ, etyl axetat, *n*-hexan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước, *N,N*-dimetylformamit, và hỗn hợp của chúng.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân hỗn hợp, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dùng của chúng, bao gồm các bước sau:

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức (IC) hoặc công thức (ID) được tiến hành phản ứng nội phân tử khi có mặt axit để thu được hợp chất có công thức (I);

trong đó:

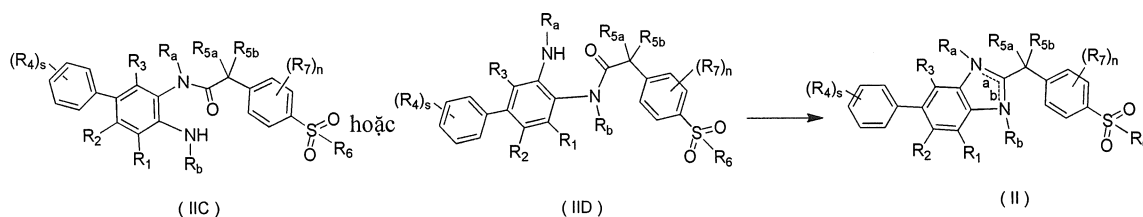
vòng A, $\frac{a}{-}$, $\frac{b}{-}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong công thức (I).

Các tác nhân phản ứng mà tạo ra môi trường axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Tốt hơn là, các phản ứng trên đây được tiến hành trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, ete dầu mỏ, etyl axetat, *n*-hexan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước, *N,N*-dimetylformamit, và hỗn hợp của chúng.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân hỗn hợp, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dùng của chúng, bao gồm các bước sau:

Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức (IIC) hoặc công thức (IID) được tiến hành phản ứng nội phân tử khi có mặt axit để thu được hợp chất có công thức (II);

trong đó:

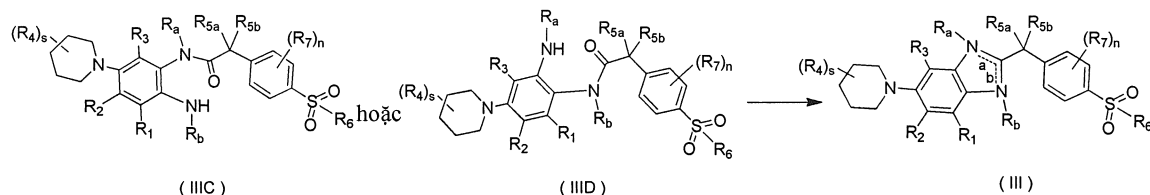
$\text{---}\frac{a}{b}\text{---}$, $\text{---}\frac{b}{a}\text{---}$, R_a, R_b, R₁~R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n và s là như được xác định trong công thức (II).

Các tác nhân phản ứng mà tạo ra điều kiện axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Các phản ứng trên đây được tiến hành trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, ete dầu mỏ, etyl axetat, *n*-hexan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước, *N,N*-dimetylformamit, và hỗn hợp của chúng.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm các bước sau:

Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức (IIIC) hoặc công thức (IIID) được tiến hành phản ứng nội phân tử khi có mặt axit để thu được hợp chất có công thức (III);

trong đó:

$\text{---}\overset{\text{a}}{\text{---}}$, $\text{---}\overset{\text{b}}{\text{---}}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong công thức (III).

Các tác nhân phản ứng tạo ra môi trường axit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, pyridin hydrobromua, axit trifloaxetic, axit formic, axit clohydric, axit sulfuric và axit metansulfonic, tốt hơn là pyridin hydrobromua hoặc axit clohydric.

Tốt hơn là các phản ứng trên đây được tiến hành trong dung môi. Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, diclometan, ete dầu mỏ, etyl axetat, *n*-hexan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước, *N,N*-dimetylformamit, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn được mô tả bằng các ví dụ sau, tuy nhiên các ví dụ này không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các cấu trúc của các hợp chất được xác định bằng phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance-NMR) và/hoặc phép đo phổ khối (mass spectrometry-MS). NMR được xác định bằng thiết bị Bruker AVANCE-400 hoặc AVANCE III 500. Các dung môi là dimetyl sulfoxit được đơteri hóa (DMSO- d_6), clorofom được đơteri hóa ($CDCl_3$) và metanol được đơteri hóa (CD_3OD) với

tetrametylsilan (TMS) làm chất chuẩn nội. Độ dịch chuyển hóa học NMR (δ) được thể hiện dưới dạng 10^{-6} (ppm).

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography-HPLC) được xác định trên quang phổ kế sắc ký lỏng hiệu năng cao Agilent 1200DAD (cột sắc ký Sunfire C18 150×4,6 mm) và quang phổ kế sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters 2695-2996 (cột sắc ký Gemini C18 150×4,6 mm).

Sắc ký lỏng hiệu năng cao bất đối (HPLC) được xác định trên LC-10A vp (Shimadzu) hoặc SFC-phân tích (Berger Instruments Inc.)

MS được xác định bằng khối phổ kế-sắc ký lỏng SHIMADZU (ESI) (nhà sản xuất: Shimadzu, loại: LC-20AD, LCMS-2020).

Các nguyên liệu thô đã biết theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc được mua từ công ty hóa chất Aldrich, Fisher Scientific hoặc Combi-Blocks, v.v..

Trừ khi được quy định theo cách khác, các phản ứng được tiến hành trong môi trường khí nitơ hoặc môi trường khí argon.

Thuật ngữ “môi trường khí nitơ” hoặc “môi trường khí argon” có nghĩa là bình phản ứng được trang bị bình cầu chứa khí nitơ hoặc argon có dung tích 1L.

Thuật ngữ “môi trường khí hydro” có nghĩa là bình phản ứng được trang bị bình cầu chứa khí hydro có dung tích 1L.

Trừ khi được quy định theo cách khác, nhiệt độ phản ứng trong các phản ứng dùng để chỉ nhiệt độ trong phòng, và khoảng nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Quy trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography-TLC), và hệ dung môi khai triển bao gồm: A: diclometan và metanol, B: hexan và etyl axetat. Tỷ lệ thể tích của dung môi được điều chỉnh theo độ phân cực của các hợp chất. Hệ giải hấp để tinh chế các hợp chất này bằng sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng và thiết bị điều chế nhanh *CombiFlash* bao gồm: A: diclometan và metanol, B: hexan và etyl axetat. Tỷ lệ thể tích của dung môi được điều chỉnh theo độ phân cực của các hợp chất này, và đôi khi một lượng nhỏ của tác nhân phản ứng bazơ như amoniac hoặc chất phản ứng axit như axit axetic được bổ sung.

Các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế Shimadzu (LC-20AD, SPD20A) (cột Phenomenex Gemini-NX 5uM C18 21,2×100mm) với hệ giải hấp: C: 0,075% TFA trong nước và 0,075% TFA trong MeOH hoặc D: 0,075% TFA trong nước và 0,075% TFA trong CH₃CN.

Các thuật ngữ viết tắt dưới đây được sử dụng:

TEA là triethylamin,

DIPEA là N,N-diisopropyletylamin,

EDCI là N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua,

HOBt là 1-Hydroxybenzotriazol hydrat,

DCM là diclormethan,

HBTU là O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexafluorophosphat,

DMF là N,N-dimetylformamit,

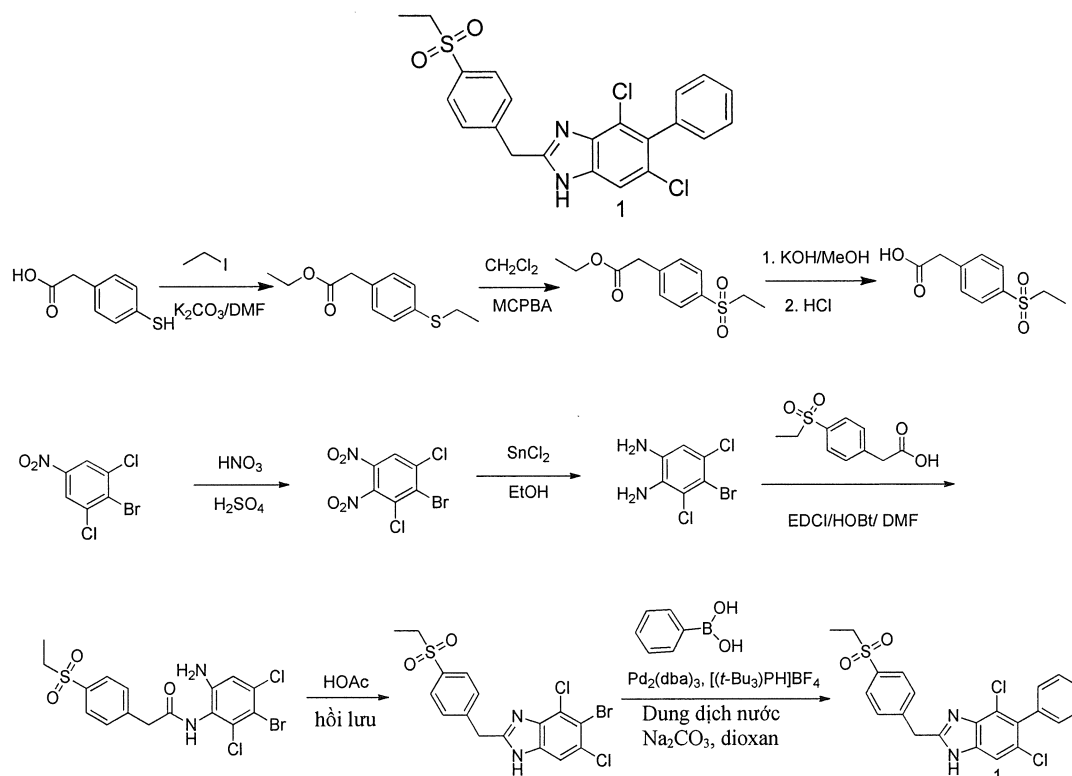
NMR là cộng hưởng từ hạt nhân proton, và

MS là phép đo phổ khối với (+) chỉ kiểu dương mà thường có kiểu hấp thụ M+1 (hoặc M+H) trong đó M = khối lượng phân tử.

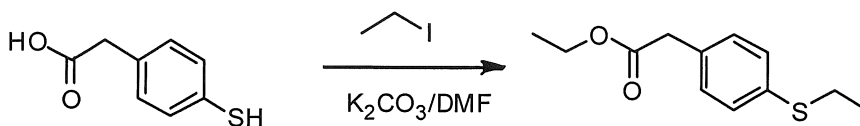
Prep HPLC là sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế.

Ví dụ 1

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol

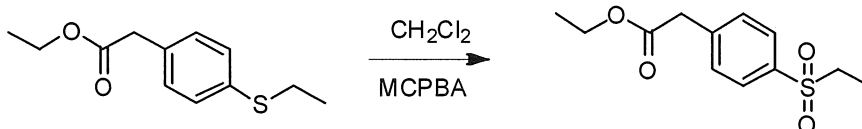


Bước 1. Điều chế ethyl 2-(4-(ethylthio)phenyl)axetat



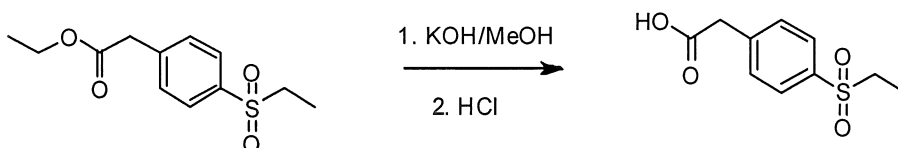
Bổ sung K_2CO_3 (11 g, 0,04 mol) và iodoetan (6,4 g, 0,06 mol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-mercaptophenyl) axetic (3,4 g, 0,02 mol) trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2,5 giờ, nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa ethyl axetat (30 ml) và nước (30 ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 ml) và dung dịch nước muối (20 ml), làm khô trên natri sulphat, lọc, và cô để thu được sản phẩm mong muốn ethyl [4-(etylthio)phenyl]axetat (3,6 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS (+) ES: 225(M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế ethyl 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)axetat



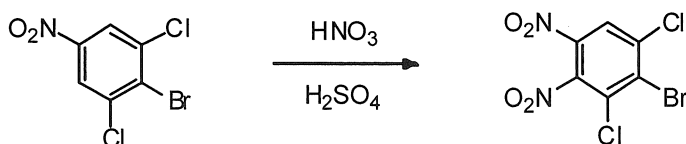
Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 250ml, ethyl 2-(4-(etylthio)phenyl)axetat (5,5 g, 0,0245 mol) và diclometan (82,5 ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung vào bình này, axit *m*-cloperbenzoic (12,6 g, 0,073 mol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lọc huyền phù thu được qua đệm xelit. Rửa dịch lọc bằng nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sau đó bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu mà được hóa rắn khi để yên (4,7 g, 75%), MS (+) ES: 257 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế axit 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)axetic



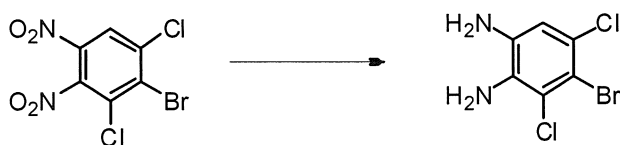
Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 50 mL, etyl 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)axetat (2,56 g, 0,01 mol) và etanol (18 ml). Bổ sung vào bình này, dung dịch natri hydroxit trong nước (1,42 g, 0,0355 mol trong 18 ml nước). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Làm bay hơi các chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa cạn bằng 1N HCl đến pH 5,0 và chiết bằng etyl axetat (15 ml X3). Tách lớp hữu cơ và thu gom, rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu mà được hóa rắn khi để yên (2,0 g, 85%), MS (+) ES: 229 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế 2-bromo-1,3-diclo-4,5-dinitrobenzen



Bổ sung cẩn thận 2-bromo-1,3-diclo-5-nitrobenzen (2,7 g, 0,01 mol) vào dung dịch đã điều chế sơ bộ chứa axit nitric sinh khối (10 ml) và axit sulfuric đậm đặc (10 ml) có khuấy. Sau khi bổ sung, gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C trong bể nước trong hai giờ cho đến khi kết thúc phản ứng (bộ kiểm tra LCMS). Sau đó làm lạnh hỗn hợp và rót lên đá. Thu gom kết tủa màu vàng bằng cách lọc và rửa kỹ bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (3 g, 95%), MS (+) ES: 314 (M+H)⁺.

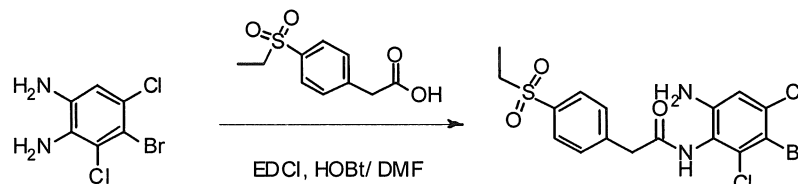
Bước 5. Điều chế 4-bromo-3,5-diclobenzen-1,2-diamin



Tạo huyền phù 2-bromo-1,3-diclo-4,5-dinitrobenzen (3,1 g, 0,01 mol) và bột sắt (4,4 g, 0,08 mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa AcOH (50 ml) và EtOH (100 ml). Gia nhiệt từ từ hỗn hợp phản ứng để hồi lưu nhẹ và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung diethyl ete (50 ml) và nước (50 ml). Trung hòa cẩn thận dung dịch bằng cách bổ sung chất rắn natri cacbonat. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng etyl axetat (20 ml). Thu gom các pha hữu cơ và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2.x.30 ml), H₂O (2.x.30 ml) và dung dịch nước muối (1.x.30

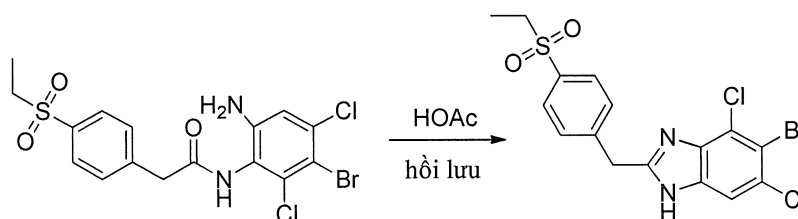
ml), sau đó làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đến khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu trắng ngà (2,0 g, 78%), MS (+) ES: 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 6. Điều chế *N*-(6-amino-3-bromo-2,4-diclophenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit



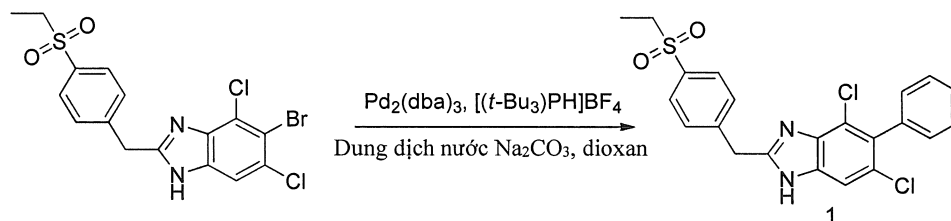
Bổ sung từng phần 1-Etyl-(3-(3-dimethylamino)propyl)-carbodiimide hydroclorua (2,0 g, 0,01 mol) và benzotriazol-1-ol (1,35 g, 0,01 mol) vào dung dịch đã làm lạnh (bể nước đá) chứa 4-bromo-3,5-diclobenzen-1,2-diamin (2,55 g, 0,01 mol) và axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetic (bước 3, 2,28 g, 0,01 mol) trong DMF (10 ml), trong 30 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 60 phút và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân bố giữa nước (50 ml) và etyl axetat (50 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 , lọc. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng ngà mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (3,5 g, 75%), MS (+) ES: 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 7. Điều chế 5-bromo-4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Trộn *N*-(6-amino-3-bromo-2,4-diclophenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit (bước 6) (3,5 g, 0,0075 mol) với axit axetic (25 ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 4 giờ, làm nguội. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan cặn trong diclometan và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên MgSO_4 . Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7 g, 80%), MS (+) ES: 448 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

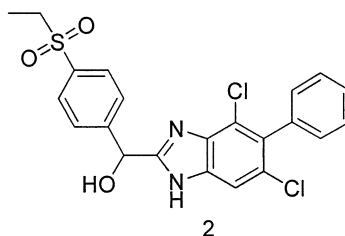
Bước 8. Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol



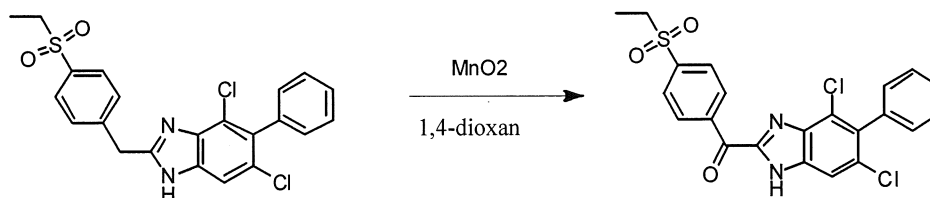
Hỗn hợp chứa 5-bromo-4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol (bước 7) (448 mg, 1 mmol), axit phenylboronic (363 mg, 3 mmol), tris-(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (60 mg), tri(tert-butyl)phosphoni tetrafloroborat (60 mg) và natri cacbonat (dung dịch 2M) trong 1,4-dioxan (3 ml) được loại khí, đầy kín và gia nhiệt đến 100°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tải cặn trực tiếp lên hộp chất rắn ISCO và sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng 320 mg (hiệu suất 72%), MS (+) ES: 445 (M+H)⁺.

Ví dụ 2

Điều chế (4,6-diclo-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol



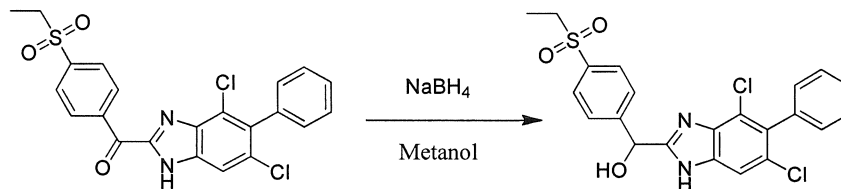
Bước 1. Điều chế (4,6-diclo-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanon



Hòa tan 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-phenyl-1H-benzo[d]imidazol (ví dụ 1) (4,5 mg, 0,01 mmol) trong 1,4-dioxan (0,5 ml), bổ sung MnO₂ (5 mg, 0,058 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp và gia nhiệt đến 60°C trong 60 phút cho đến khi tan hoàn toàn (bộ kiểm tra LCMS). Sau khi làm nguội, lọc chất rắn và tinh

chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (4 mg, 87%), MS (+) ES: 459 (M+H)⁺.

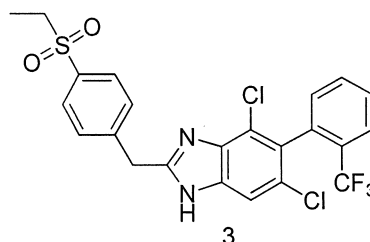
Bước 2. Điều chế (4,6-diclo-5-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol



Hòa tan (4,6-diclo-5-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanon (ví dụ 3, bước 1) (4 mg, 0,0087 mmol) trong metanol (0,5 ml), bổ sung natri bohydrua (1,6 mg, 0,044 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút cho đến khi tan hoàn toàn. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được chất rắn màu trắng (3,3 mg, 82%), MS (+) ES: 461 (M+H)⁺.

Ví dụ 3

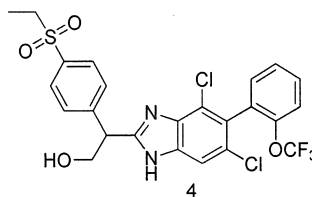
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

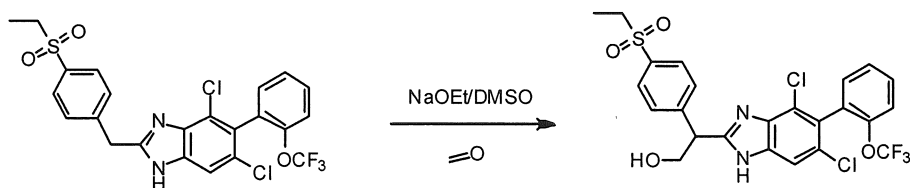


Theo quy trình tổng hợp nêu trong ví dụ 1, nguyên liệu ban đầu, axit phenylboronic trong bước 8 được thay thế bằng axit 2-triflometylphenylboronic, nhờ đó, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 513 (M+H)⁺.

Ví dụ 4

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

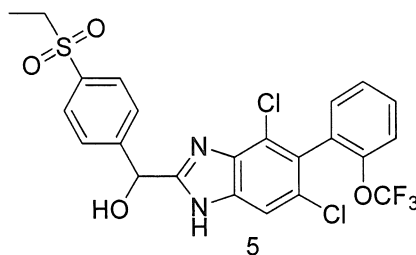




Hòa tan 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (5,3 mg, 0,01 mmol) trong 0,1 ml DMSO khan, bổ sung paraformylaldehyt (0,6 mg, 0,02 mmol) có khuấy, sau đó bổ sung bột natri etoxit (1,2 mg, 0,02 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (3,8mg, hiệu suất 70%), MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 5

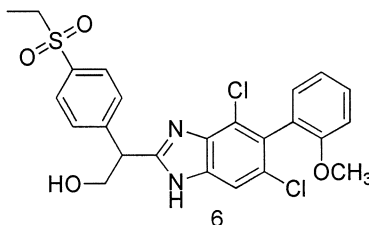
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol

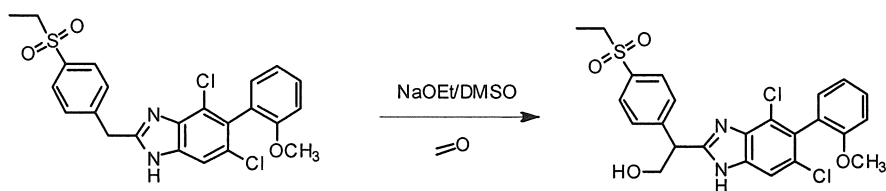


Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Ví dụ 6

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-metoxypheyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

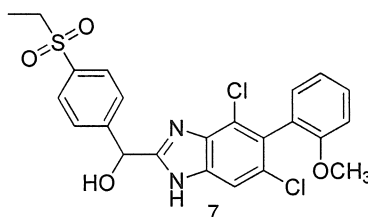




Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Ví dụ 7

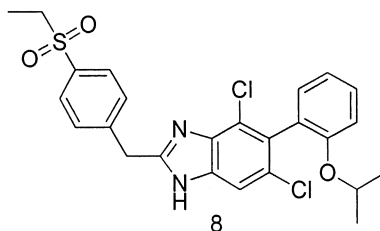
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-metoxiphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 491 (M+H)⁺.

Ví dụ 8

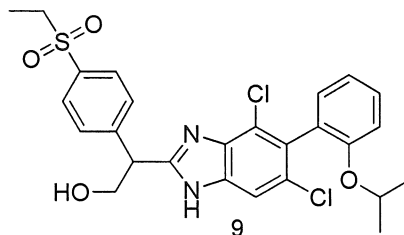
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit 2-isopropoxyphenylboronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 503 (M+H)⁺.

Ví dụ 9

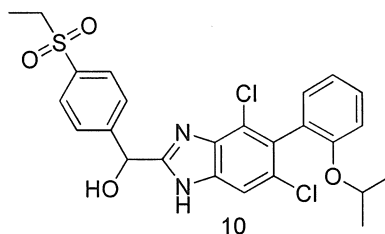
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 533 (M+H)⁺.

Ví dụ 10

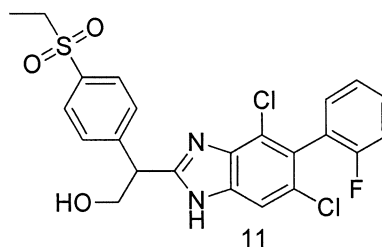
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

Ví dụ 11

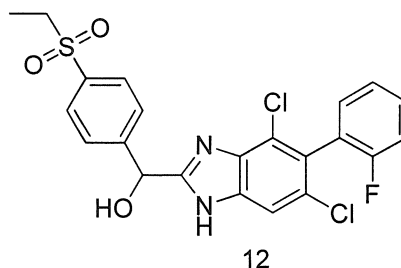
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-flophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 493 (M+H)⁺.

Ví dụ 12

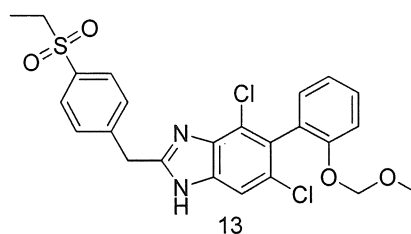
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-flophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 479 (M+H)⁺.

Ví dụ 13

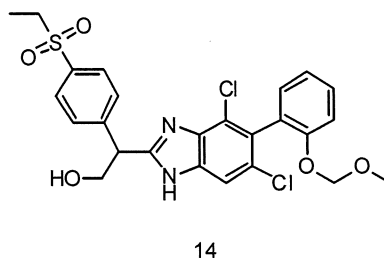
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(metoxymetoxi)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit 2-metoxymetoxiphenylboronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Ví dụ 14

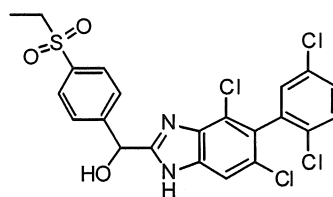
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-metoxymetoxiphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 535 (M+H)⁺.

Ví dụ 15

Điều chế (4,6-diclo-5-(2,5-diclophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol

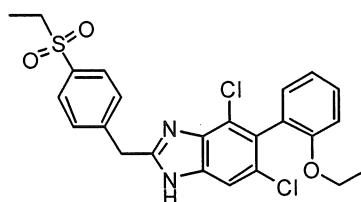


15

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 534(M+H)⁺.

Ví dụ 16

Điều chế 4,6-diclo-5-(2-etoxyphenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

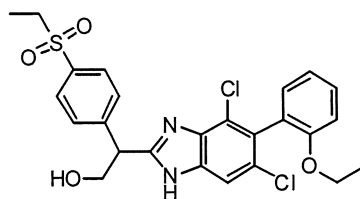


16

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit 2-etoxyphenylboronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 489 (M+H)⁺.

Ví dụ 17

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-etoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

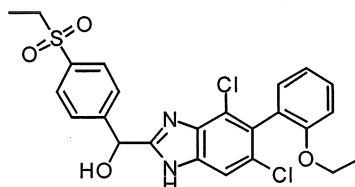


17

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

Ví dụ 18

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-etoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol

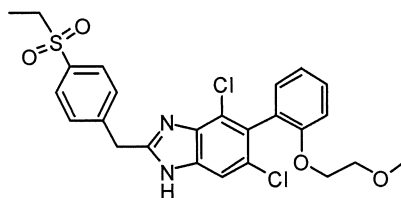


18

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Ví dụ 19

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(2-metoxietoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

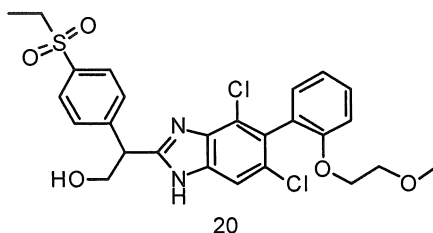


19

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit (2-(2-metoxietoxy)phenyl)boronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

Ví dụ 20

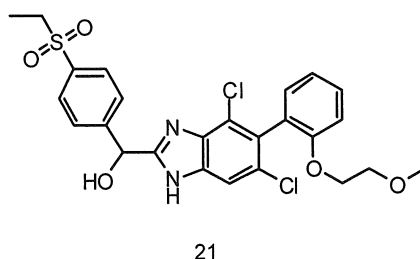
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(2-metoxietoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 549 (M+H)⁺.

Ví dụ 21

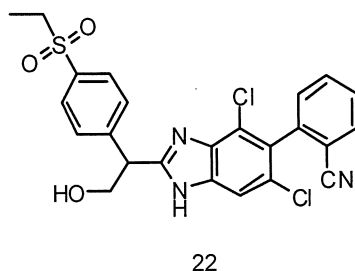
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(2-metoxýetoxý)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metanol



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 535 (M+H)⁺.

Ví dụ 22

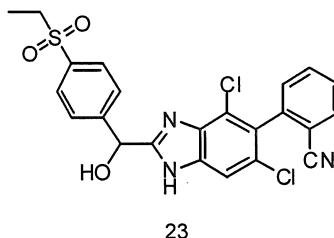
Điều chế 2-(4,6-diclo-2-(1-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-2-hydroxyetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 500 (M+H)⁺.

Ví dụ 23

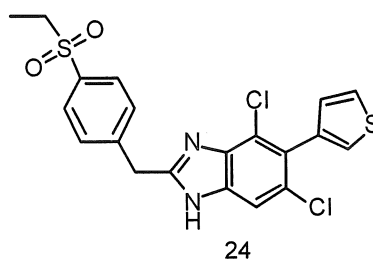
Điều chế 2-(4,6-diclo-2-((4-(etylsulfonyl)phenyl)(hydroxy)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)benzonitril



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 486 (M+H)⁺.

Ví dụ 24

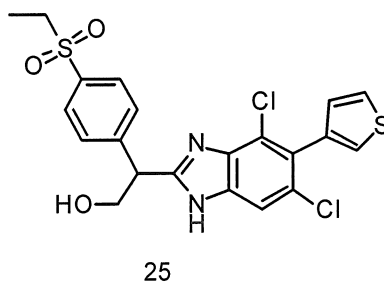
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(thiophen-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit 3-thiophenylboronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 451 (M+H)⁺.

Ví dụ 25

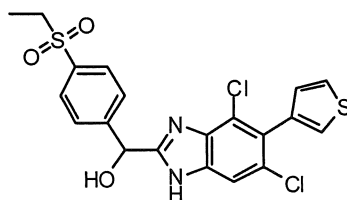
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(thiophen-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 481 (M+H)⁺.

Ví dụ 26

Điều chế (4,6-diclo-5-(thiophen-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol

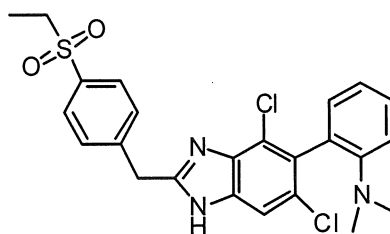


26

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 467 (M+H)⁺.

Ví dụ 27

Điều chế 2-(4,6-diclo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-*N,N*-dimetylanilin

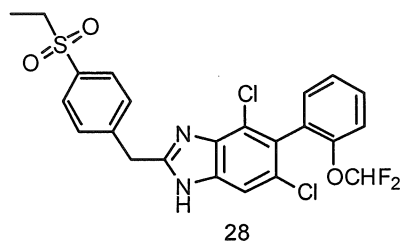


27

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit (2-(dimetylamino)phenyl) boronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 488 (M+H)⁺.

Ví dụ 28

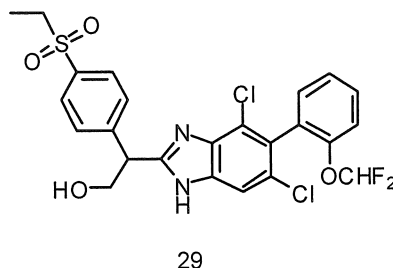
Điều chế 4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng este pinacol của axit 2-diflometoxyphenylboronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 511 (M+H)⁺.

Ví dụ 29

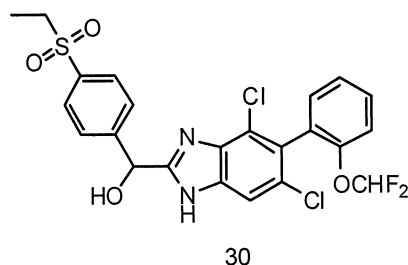
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 541 (M+H)⁺.

Ví dụ 30

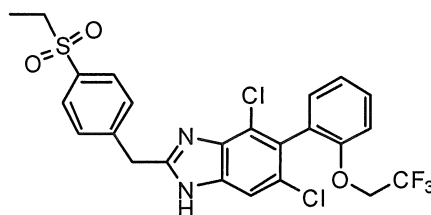
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 527 (M+H)⁺.

Ví dụ 31

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

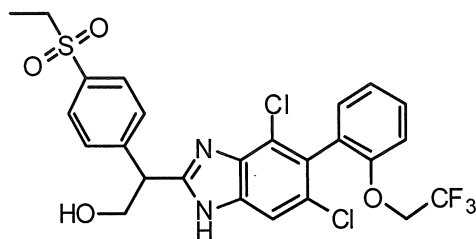


31

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 543 (M+H)⁺.

Ví dụ 32

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

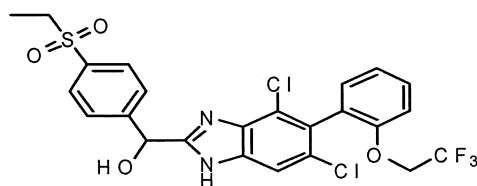


32

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 33

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol

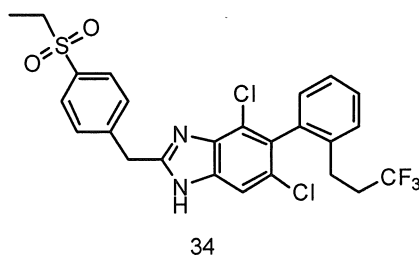


33

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 34

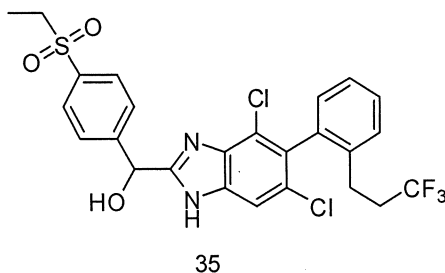
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 541 (M+H)⁺

Ví dụ 35

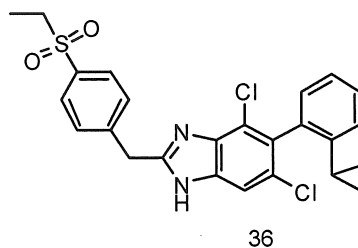
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol



Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 557 (M+H)⁺.

Ví dụ 36

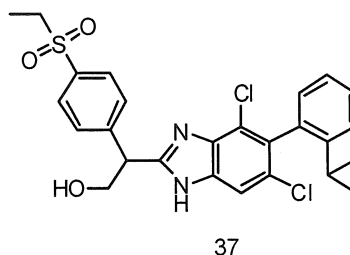
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropylphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng axit 2-isopropylphenylboronic thay vì axit phenylboronic trong bước 8 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 487 (M+H)⁺.

Ví dụ 37

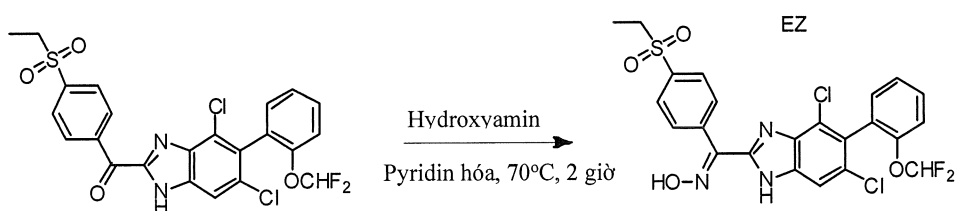
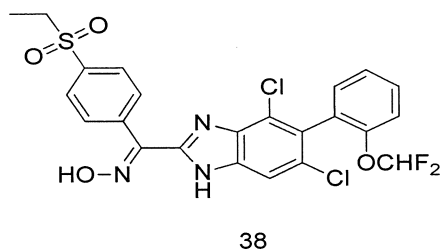
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-isopropylphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 517 (M+H)⁺.

Ví dụ 38

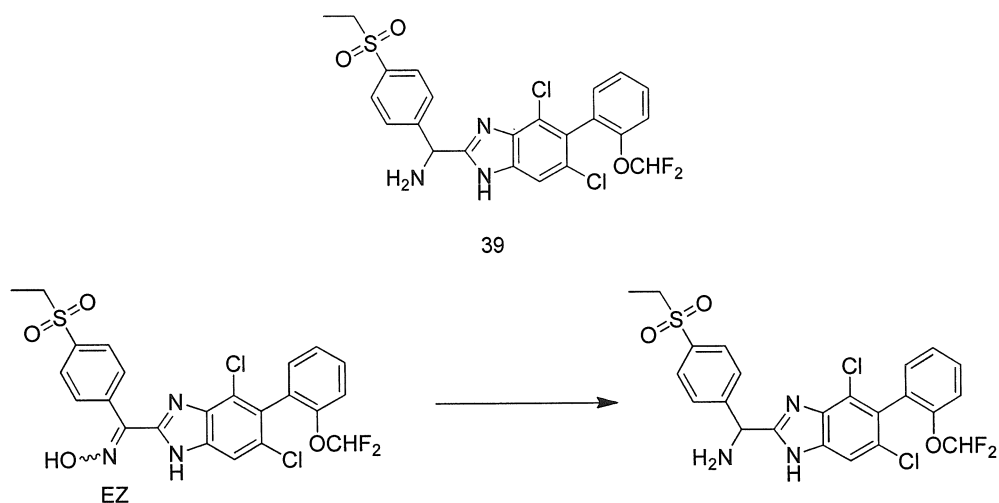
Điều chế (E,Z)-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanon oxim



Gia nhiệt hỗn hợp chứa (4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metanon (52 mg, 0,1 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (14 mg, 0,2 mmol) trong pyridin khan (1 ml) đến 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm đến khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (42 mg, 78%), MS (+) ES: 540 (M+H)⁺.

Ví dụ 39

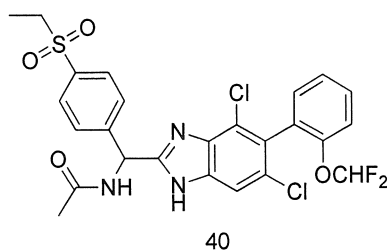
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metanamin

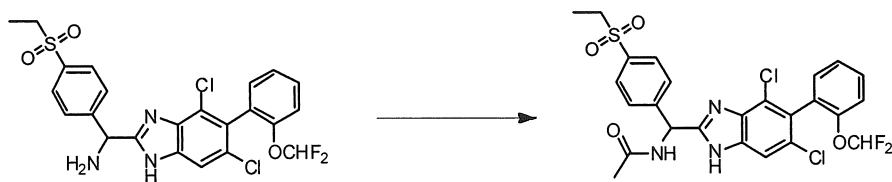


Hòa tan hỗn hợp chứa (E,Z)-4-(4-etylсульfonylphenyl)-2-((4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metanon oxim (42 mg, 0,078 mmol) trong THF khan (2 ml). Bổ sung dung dịch THF boran 1M (4 ml) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi các dung môi để bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn trực tiếp bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được chất rắn màu trắng (18 mg, 45%), MS (+) ES: 526 (M+H)⁺.

Ví dụ 40

Điều chế *N*-((4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metyl)axetamit

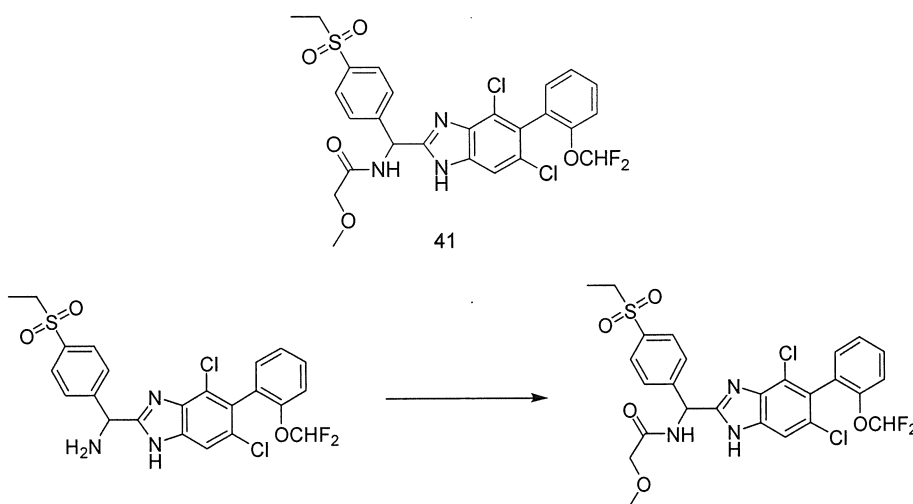




Bổ sung dung dịch axetyl clorua (trong DCM) (1 đương lượng) vào dung dịch đã làm lạnh (bể nước đá) chứa (4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metanamin (ví dụ 39) (4 mg, 0,0076 mmol) và trietyl amin (1 đương lượng) trong diclometan (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút trước khi làm bay hơi diclometan. Phân tách cạn trực tiếp bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được chất rắn màu trắng (2,6 mg, 42%), MS (+) ES: 568 (M+H)⁺.

Ví dụ 41

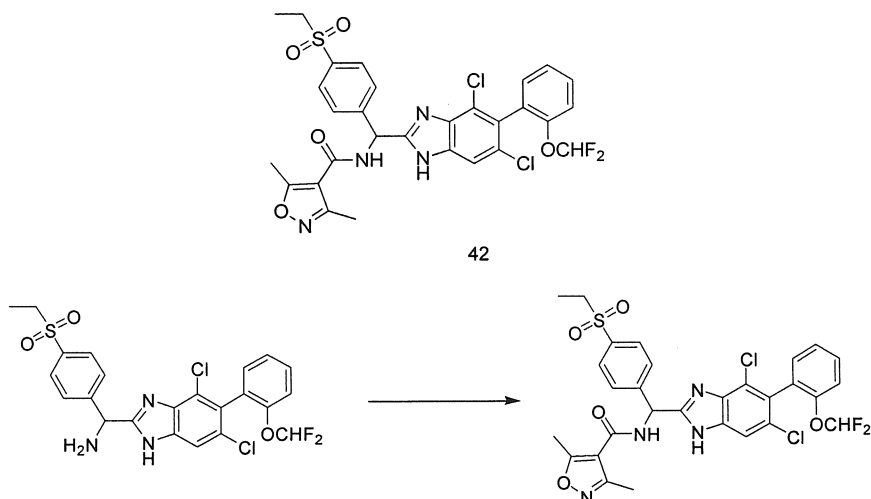
Điều chế *N*-((4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metyl)-2-metoxaxetamit



Áp dụng phương pháp tương tự như trong ví dụ 40 thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 598 (M+H)⁺.

Ví dụ 42

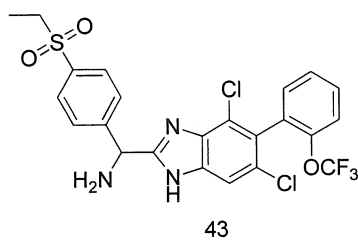
Điều chế *N*-((4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylсульfonyl)phenyl)metyl)-3,5-dimetylisoxazol-4-carboxamit



Áp dụng phương pháp tương tự như trong ví dụ 40 thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 649 (M+H)⁺.

Ví dụ 43

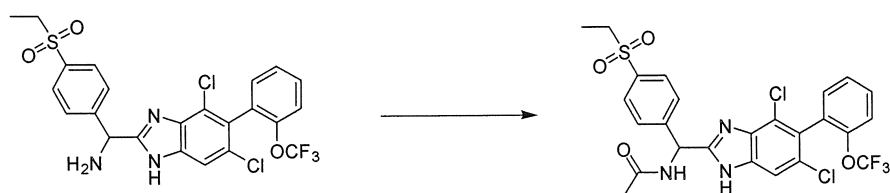
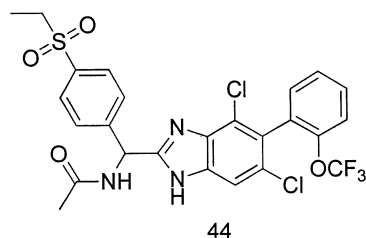
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanamin



Áp dụng phương pháp tương tự như trong ví dụ 39 thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 544 (M+H)⁺.

Ví dụ 44

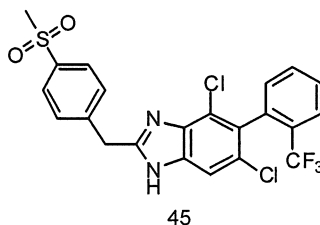
Điều chế *N*-((4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metyl)axetamit



Áp dụng phương pháp tương tự như trong ví dụ 40 thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 586 (M+H)⁺.

Ví dụ 45

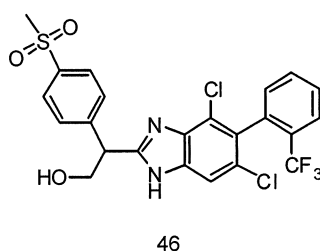
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 499 (M+H)⁺.

Ví dụ 46

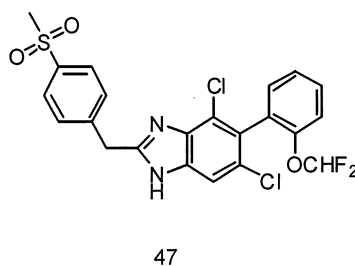
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 529 (M+H)⁺.

Ví dụ 47

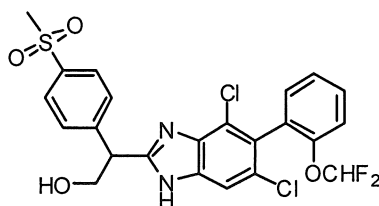
Điều chế 4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 28 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 497 (M+H)⁺.

Ví dụ 48

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanol

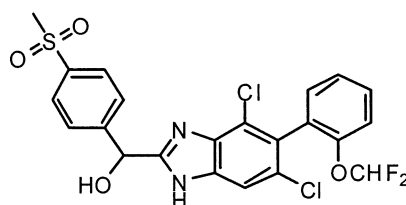


48

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 29 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 527 (M+H)⁺.

Ví dụ 49

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(metylsulfonyl)phenyl)metanol

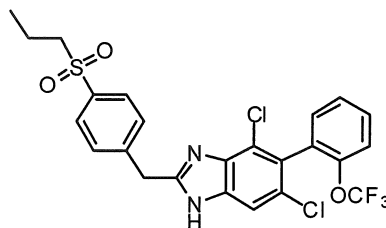


49

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 30 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 513 (M+H)⁺.

Ví dụ 50

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(propylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

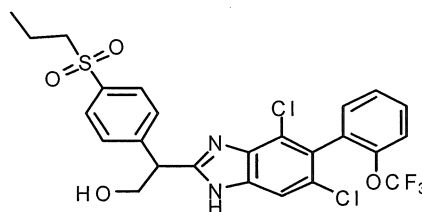


50

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 543 (M+H)⁺.

Ví dụ 51

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(propylsulfonyl)phenyl)etanol

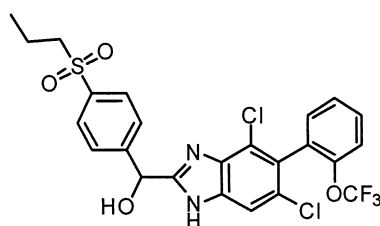


51

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 6 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 52

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(propylsulfonyl)phenyl)metanol

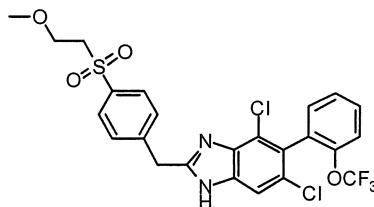


52

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 7 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 53

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((2-metoxyletyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

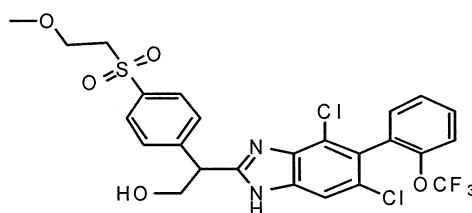


53

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 54

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((2-metoxyletyl)sulfonyl)phenyl)etanol

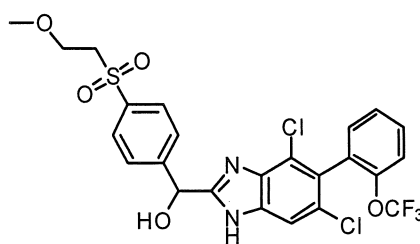


54

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 6 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 589 (M+H)⁺.

Ví dụ 55

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-((2-metoxyletyl)sulfonyl)phenyl)metanol

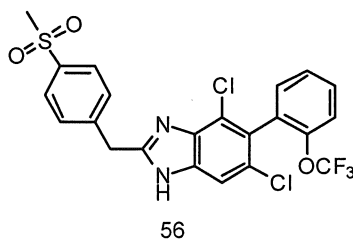


55

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 7 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 575 (M+H)⁺.

Ví dụ 56

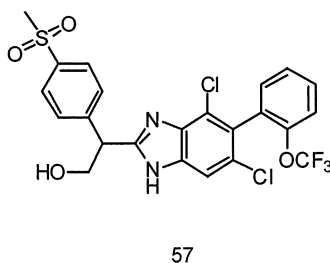
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 515 (M+H)⁺.

Ví dụ 57

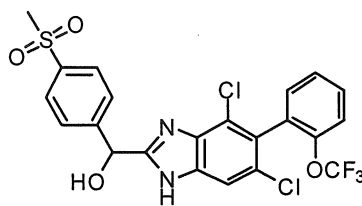
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 6 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Ví dụ 58

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(metylsulfonyl)phenyl)metanol

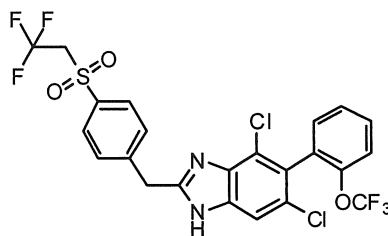


58

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 7 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Ví dụ 59

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

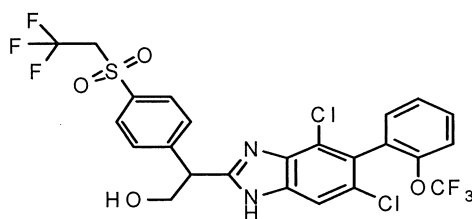


59

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 583 (M+H)⁺.

Ví dụ 60

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)phenyl)etanol

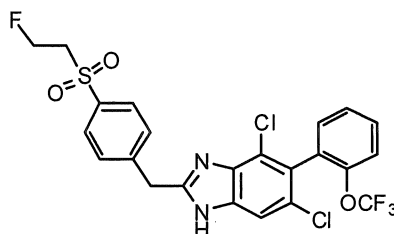


60

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 6 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 613 (M+H)⁺.

Ví dụ 61

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((2-floetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

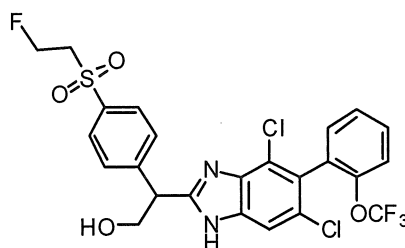


61

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

Ví dụ 62

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((2-floetyl)sulfonyl)phenyl)etanol

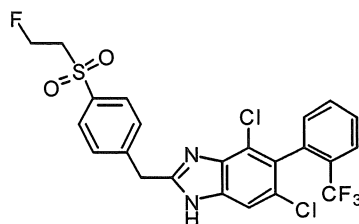


62

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 577 (M+H)⁺.

Ví dụ 63

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((2-floetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

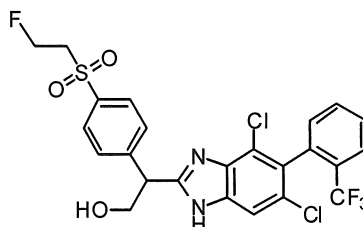


63

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Ví dụ 64

Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((2-floetyl)sulfonyl)phenyl)etanol

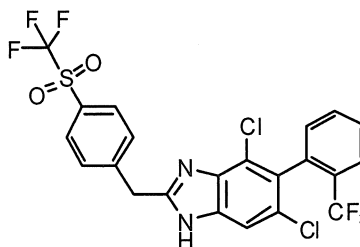


64

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 561 (M+H)⁺.

Ví dụ 65

Điều chế 4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-2-(4-((triflometyl)sulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

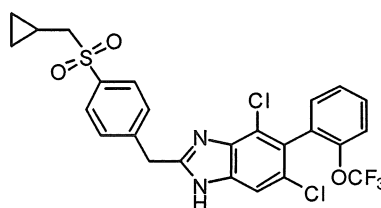


65

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 553 (M+H)⁺.

Ví dụ 66

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

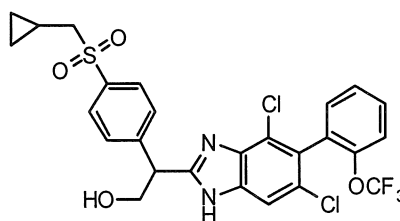


66

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 555 (M+H)⁺.

Ví dụ 67

Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

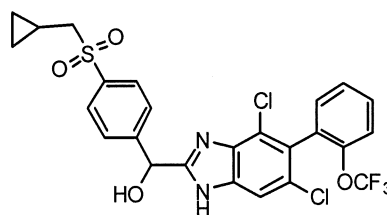


67

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 585 (M+H)⁺.

Ví dụ 68

Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

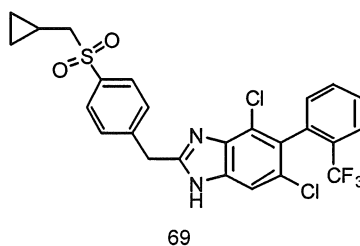


68

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 571 (M+H)⁺.

Ví dụ 69

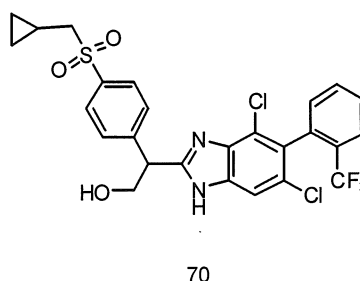
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 539 (M+H)⁺.

Ví dụ 70

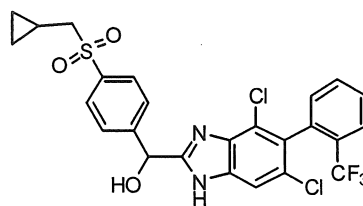
Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 569 (M+H)⁺.

Ví dụ 71

Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

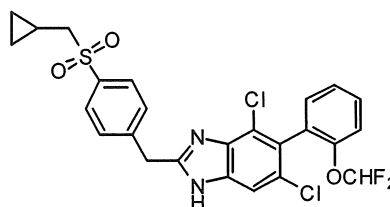


71

Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 555 (M+H)⁺.

Ví dụ 72

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

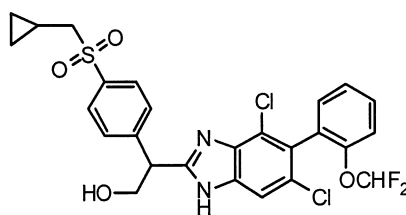


72

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy mô về cơ bản giống quy mô nêu trong ví dụ 1 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 537 (M+H)⁺.

Ví dụ 73

Điều chế 2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

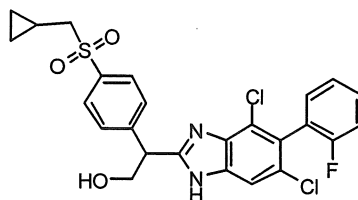


73

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 567 (M+H)⁺.

Ví dụ 74

Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-flophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

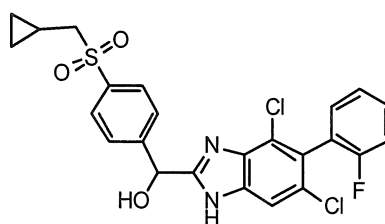


74

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 519 (M+H)⁺.

Ví dụ 75

Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-flophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

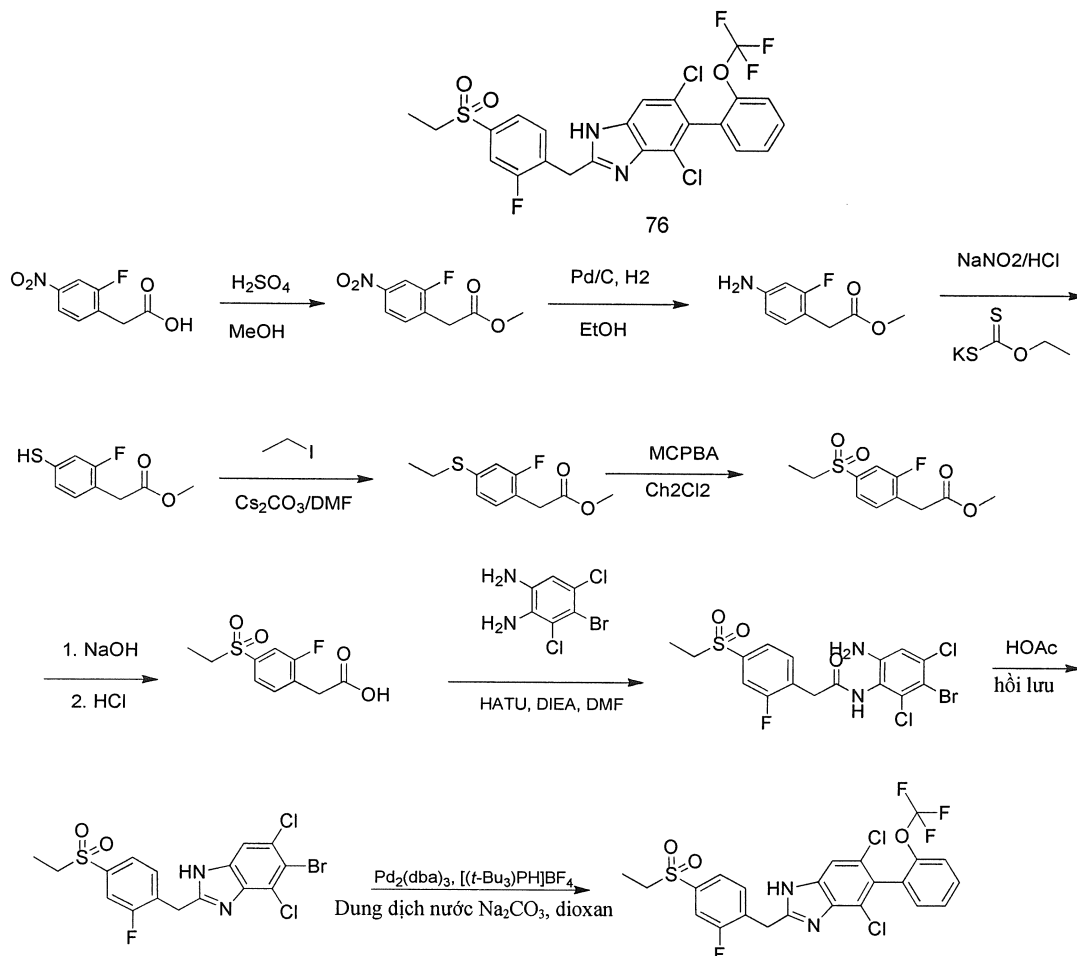


75

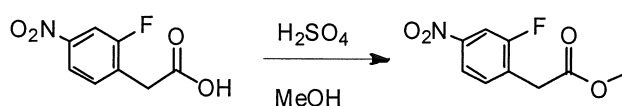
Sản phẩm này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Ví dụ 76

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylсульfonyl)-2-flobenzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

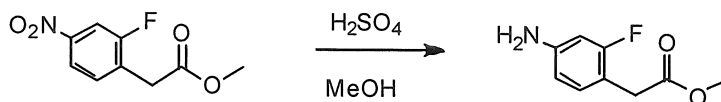


Bước 1. Điều chế metyl 2-(2-flo-4-nitrophenyl)axetat



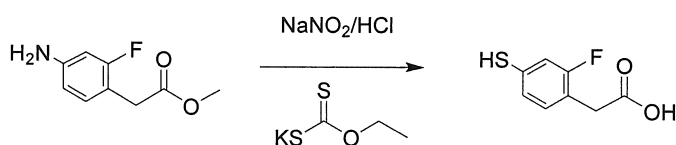
Bổ sung axit sulfuric đậm đặc (1 ml) vào axit 2-(2-flo-4-nitrophenyl)axetic (4,0 g, 0,02 mol) trong metanol (20 ml). Gia nhiệt dung dịch đến hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được cô đến một lượng nhỏ và được phân bố giữa ete (30 ml) và nước. Phân tách pha ete và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 ml). Sau đó, phân tách lại pha hữu cơ và rửa bằng nước, làm khô trên MgSO_4 . Lọc chất rắn và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm đủ tinh khiết cho bước tiếp theo (3,8 g, 88%), MS (+) ES: 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 2. Điều chế metyl 2-(4-amino-2-flophenyl)axetat



Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 50 mL, methyl 2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)acetat (3,8 g, 0,018 mol) và etyl acetat (30 ml). Bổ sung vào bình này, 10% paladi trên nguyên tử cacbon đã hoạt hóa (0,5 g). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí hydro (sử dụng túi) trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit. Làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (2,8 g, 86%), MS (+) ES: 184 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

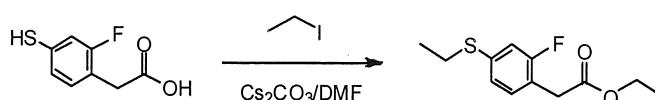
Bước 3. Điều chế axit 2-(2-fluoro-4-mercaptophenyl)acetic



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (1,06 g, 0,015 mol) trong 16 ml nước ở nhiệt độ 0°C , vào huyền phù đã khuấy chứa methyl 2-(4-amino-2-flophenyl)acetat (2,8 g, 0,015 mol) trong 50 ml nước và 3,8 ml axit clohydric đậm đặc. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này thêm 60 phút nữa. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch muối diazoni lạnh này ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa kali O-etyl carbonodithioat (2,8 g), 50 ml nước và 16 ml dung dịch natri cacbonat 2 M, và gia nhiệt đến 45°C cho đến khi ngừng thoát khí. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và điều chỉnh pH đến 1 bằng axit clohydric đậm đặc. Chiết este xanthogenat có dầu bằng ete. Làm bay hơi dung môi để thu được dung dịch màu đỏ sẫm este methyl của axit 2-(4-(etoxycarbonothioyl)thio)-2-flophenyl)acetic (3,5 g), MS (+) ES: 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

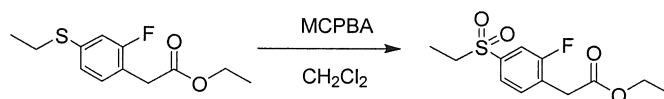
Hòa tan sản phẩm có dầu trên đây trong etanol (10 ml), bổ sung dung dịch chứa KOH (1,8g) trong nước (10 ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu qua đêm. Cô hỗn hợp đến một lượng nhỏ và axit hóa bằng HCl đậm đặc. Chiết sản phẩm bằng etyl acetat (10 ml X 3). Làm khô pha hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc chất rắn. Làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô (2,5 g, 89%), MS (+) ES: 187 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 4. Điều chế etyl 2-(4-(etylthio)-2-flophenyl)acetat



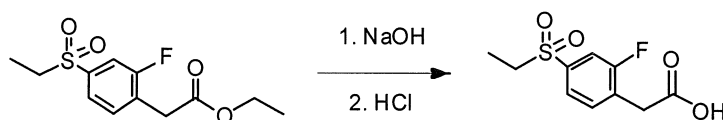
Hòa tan axit 2-(2-flo-4-mercaptophenyl)axetic (2,5 g, 0,013 mol) trong DMF (25 ml), sau đó bổ sung xesi cacbonat (13,0 g, 0,039 mol). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút trước khi bổ sung Iodoetan (6g, 0,039 mol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (20 ml) và nước (30 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 . Lọc chất rắn và làm bay hơi dung môi đến khô. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được dầu (2,8 g, 86%), MS (+) ES: 243 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 5. Điều chế etyl 2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetat



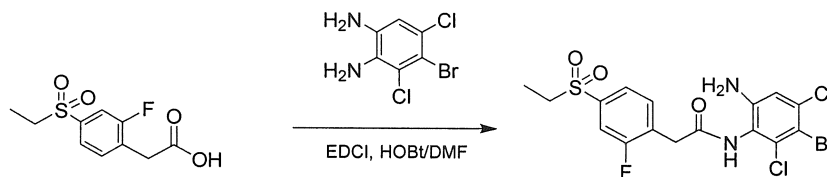
Hòa tan etyl 2-(4-(etylthio)-2-flophenyl)axetat (2,8 g, 0,012 mol) trong DCM (50 ml). Làm lạnh dung dịch đến 0°C bằng bể đá. Bổ sung từng phần MCPBA (6,0 g). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó lọc để loại chất rắn. Rửa dịch lọc bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (30 ml x 2), nước (30 ml), dung dịch nước muối (30 ml), làm khô trên magie sulfat, và cô. Tinh chế cạn bằng sắc ký cột với hexan/etyl axetat để thu được hợp chất đích etyl 2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetat (2,0 g, 64%), MS (+) ES: 275 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 6. Điều chế axit 2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetic



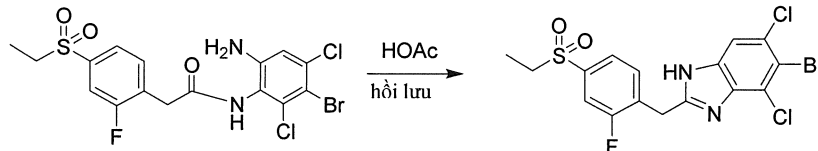
Bổ sung dung dịch chứa NaOH (1,0 g) trong nước (10 ml) vào dung dịch chứa etyl 2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetat (2,0 g, 7,3 mmol) trong etanol (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ etanol trong điều kiện áp suất giảm, và bổ sung 20 mL nước. Axit hóa pha nước đến pH = 1 bằng 6 M HCl, và sau đó chiết bằng etyl axetat (50 ml x 3). Rửa các pha hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối (50 ml), làm khô trên magie sulfat, và cô để thu được dầu mà được hóa rắn khi để yên (1,6 g, 90%), MS(+) ES: 247 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 7. Điều chế N-(6-amino-3-bromo-2,4-diclophenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetamit



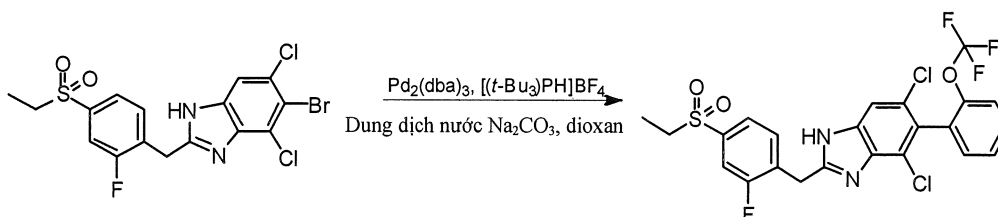
Bổ sung từng phần 1-Etyl-(3-(3-dimetylamino)propyl)-carbodiimide hydroclorua (1,0 g, 5 mmol) và benzotriazol-1-ol (0,7 g, 5 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (bể nước đá) chứa 4-bromo-3,5-diclobenzen-1,2-diamin (1,28 g, 5 mmol) và axit 2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetic (ví dụ 93, bước 6, 1,23 g, 5 mmol) trong DMF (10 ml). Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 60 phút và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân bố giữa nước (50 ml) và etyl axetat (50 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 , lọc. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng ngà mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn (1,7 g, 70%), MS (+) ES: 484 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 8. Điều chế 5-bromo-4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol



Trộn *N*-(6-amino-3-bromo-2,4-dichlorophenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)axetamid (bước 7) (1,7 g, 3,5 mmol) với axit axetic (10 ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 4 giờ, làm nguội. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan cặn trong diclometan và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên MgSO_4 . Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 73%), MS (+) ES: 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

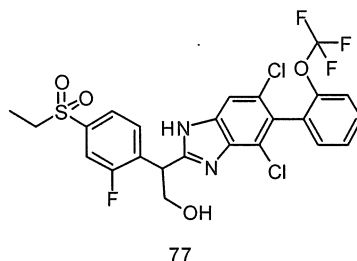
Bước 9. Điều chế 4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flobenzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol



Loại khí hỗn hợp chứa 5-bromo-4,6-diclo-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flobenzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (bước 8) (47 mg, 0,1 mmol), axit 2-triflometoxyphenylboronic (62 mg, 0,3 mmol), tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (6 mg), tri(tert-butyl)phosphoni tetrafloboronat (6 mg) và natri cacbonat (dung dịch 2M) trong 1,4-dioxan (0,6 ml) và gia nhiệt đến 100°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tải cặn trực tiếp lên hộp chất rắn ISCO và sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (38 mg, hiệu suất 70%), MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

Ví dụ 77

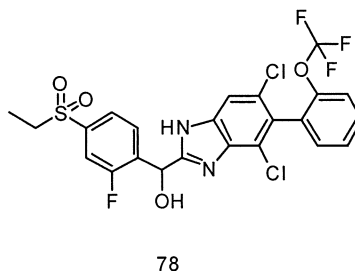
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 577 (M+H)⁺.

Ví dụ 78

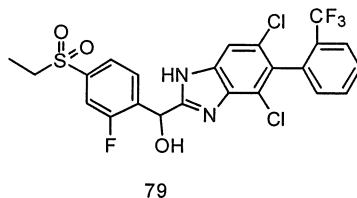
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 563 (M+H)⁺.

Ví dụ 79

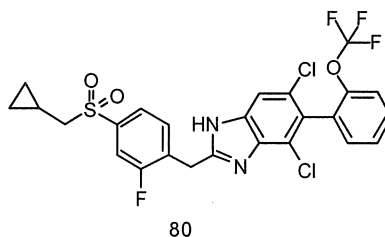
Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)-2-flophenyl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

Ví dụ 80

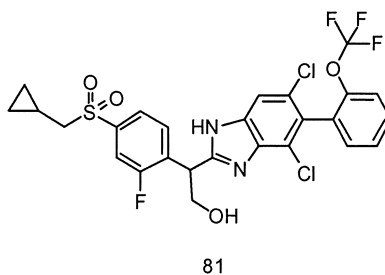
Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flobenzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 81

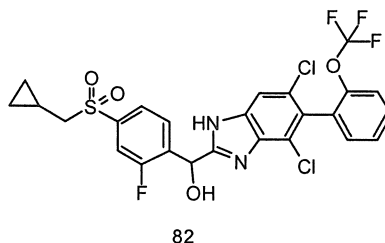
Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flophenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 603 (M+H)⁺.

Ví dụ 82

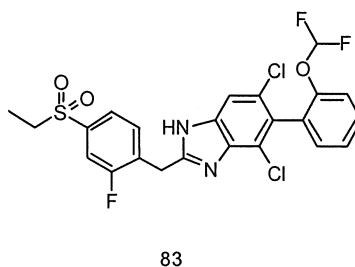
Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flophenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 589 (M+H)⁺.

Ví dụ 83

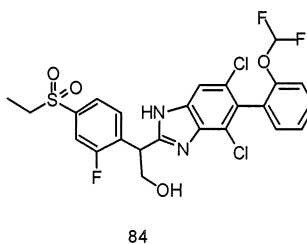
Điều chế 4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flobenzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 76 sử dụng axit 2-diflophenylboronic thay vì axit 2-triflometoxyphenylboronic trong bước 9 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 529 (M+H)⁺.

Ví dụ 84

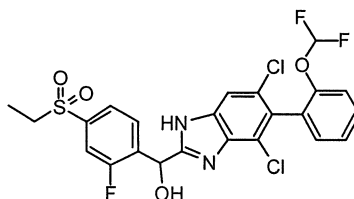
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)-2-flophenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 85

Điều chế (4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)-2-florophenyl)metanol

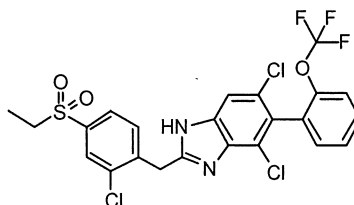


85

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Ví dụ 86

Điều chế 4,6-diclo-2-(2-clo-4-(ethylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

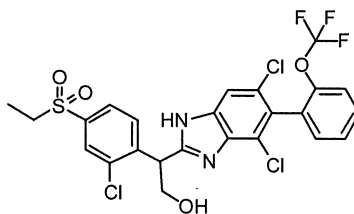


86

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 563 (M+H)⁺.

Ví dụ 87

Điều chế 2-(2-clo-4-(etylsulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

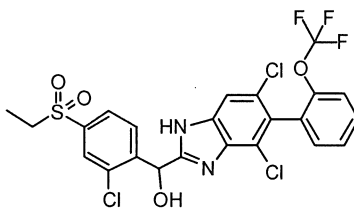


87

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 593 (M+H)⁺.

Ví dụ 88

Điều chế (2-clo-4-(etylsulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

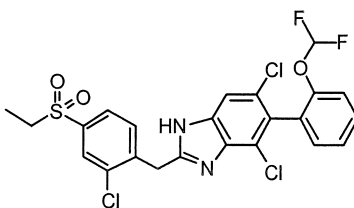


88

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 579 (M+H)⁺.

Ví dụ 89

Điều chế 4,6-diclo-2-(2-clo-4-(etylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

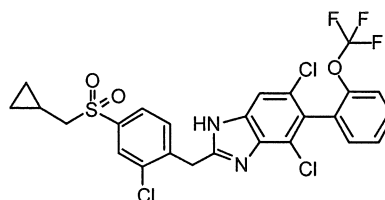


89

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Ví dụ 90

Điều chế 4,6-diclo-2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

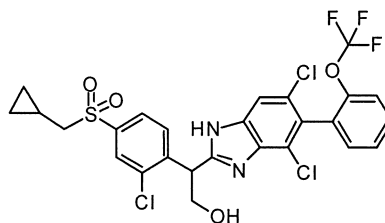


90

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 589 (M+H)⁺.

Ví dụ 91

Điều chế 2-(2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

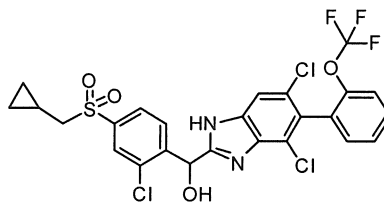


91

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 619 (M+H)⁺.

Ví dụ 92

Điều chế (2-clo-4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

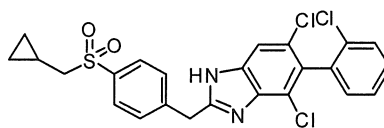


92

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 605 (M+H)⁺.

Ví dụ 93

Điều chế 4,6-diclo-5-(2-clophenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

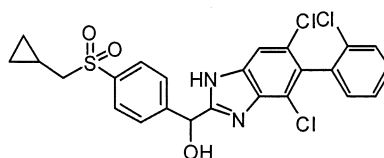


93

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Ví dụ 94

Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-clophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

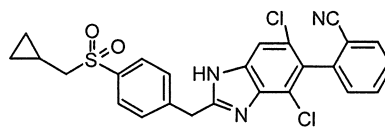


94

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 521 (M+H)⁺.

Ví dụ 95

Điều chế 2-(4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)benzonitril

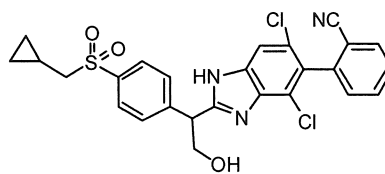


95

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 496 (M+H)⁺.

Ví dụ 96

Điều chế 2-(4,6-diclo-2-(1-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-hydroxyetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)benzonitril

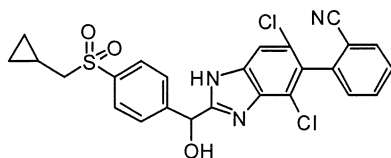


96

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 526 (M+H)⁺.

Ví dụ 97

Điều chế 2-(4,6-diclo-2-((4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(hydroxy)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)benzonitril

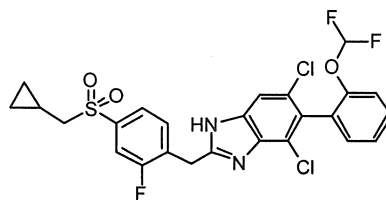


97

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 512 (M+H)⁺.

Ví dụ 98

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flobenzyl)-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

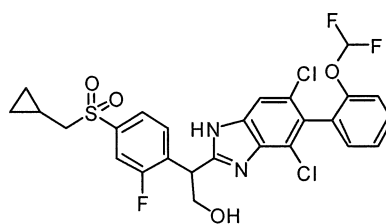


98

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 555 (M+H)⁺.

Ví dụ 99

Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flophenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

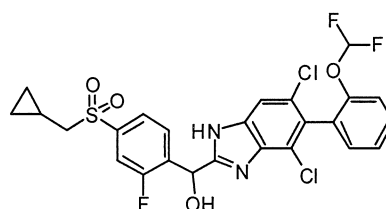


99

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 585 (M+H)⁺.

Ví dụ 100

Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-flophenyl)(4,6-diclo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

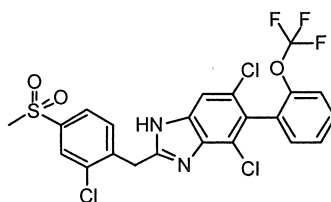


100

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 571 (M+H)⁺.

Ví dụ 101

Điều chế 4,6-diclo-2-(2-clo-4-(metylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

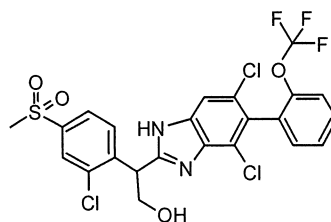


101

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 549 (M+H)⁺.

Ví dụ 102

Điều chế 2-(2-clo-4-(metylsulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

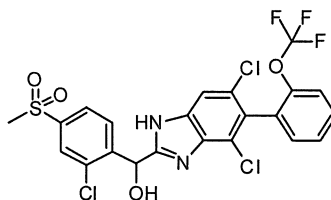


102

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 579 (M+H)⁺.

Ví dụ 103

Điều chế (2-clo-4-(metylsulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

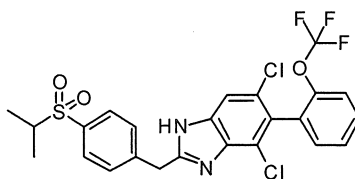


103

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 565 (M+H)⁺.

Ví dụ 104

Điều chế 4,6-diclo-2-(4-((isopropylsulfonyl)benzyl)-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

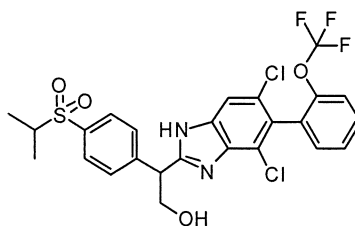


104

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 76 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 543 (M+H)⁺.

Ví dụ 105

Điều chế 2-(4-((iso-propyl)sulfonyl)phenyl)-2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

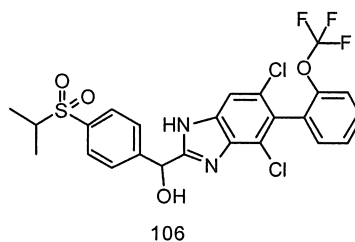


105

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 106

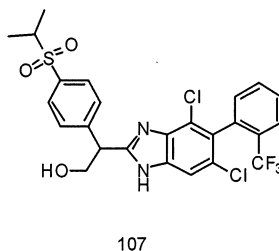
Điều chế (4-((iso-propyl)sulfonyl)phenyl)(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 107

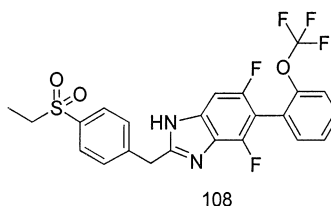
Điều chế 2-(4,6-diclo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((isopropylsulfonyl)phenyl)etanol

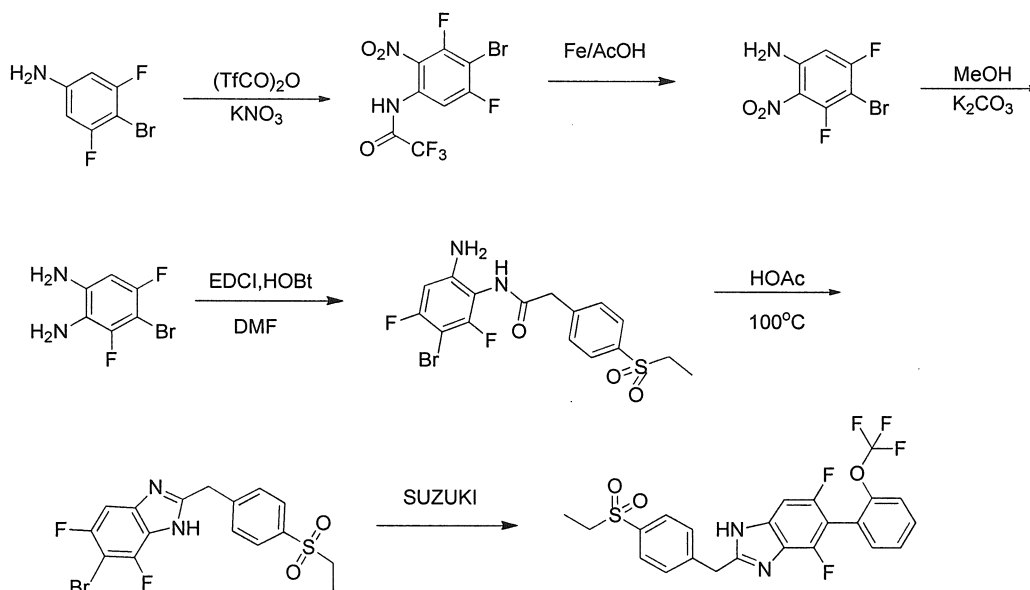


Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 557 (M+H)⁺.

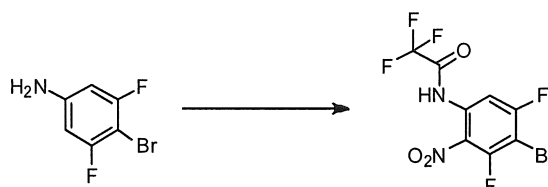
Ví dụ 108

Điều chế 2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-diflo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



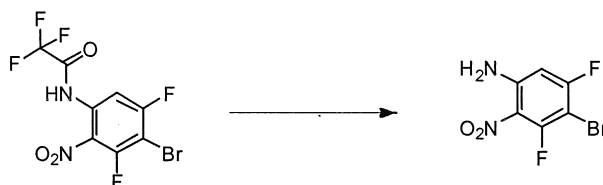


Bước 1. Điều chế *N*-(4-bromo-3,5-diflo-2-nitrophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung KNO_3 vào dung dịch đã làm lạnh (nước đá) chứa 4-bromo-3,5-difloanilin (2 g, 0,01 mol) trong anhydrit của axit trifloaxetic (10 ml) trong một phần. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng có khuấy qua đêm. Làm bay hơi dung môi đến khô và xử lý cặn bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, làm khô trên MgSO_4 . Lọc chất rắn và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng ngà (1,8 g, 51%), MS (+) ES: 349 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

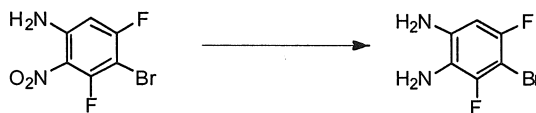
Bước 2. Điều chế 4-bromo-3,5-diflo-2-nitroanilin



Gia nhiệt hỗn hợp chứa K_2CO_3 (0,95 g, 6,9 mmol) và *N*-(4-bromo-3,5-diflo-2-nitrophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (2 g, 5,7 mmol) trong metanol (20 ml) đến 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung nước (50 ml) và thu gom kết tủa bằng cách

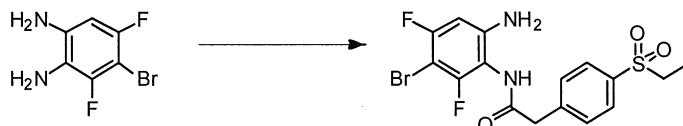
lọc, rửa kỹ bằng nước và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,4 g, 98%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế, MS (+) ES: 253 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế 4-bromo-3,5-diflobenzen-1,2-diamin



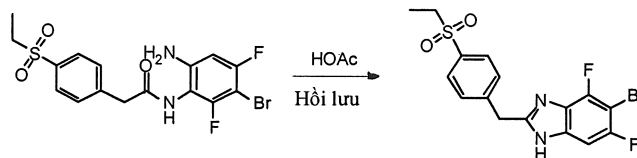
Tạo huyền phù 4-bromo-3,5-diflo-2-nitroanilin (2,5 g, 0,01 mol) và bột sắt (4,4 g, 0,08 mol) trong hỗn hợp đã khuấy chứa AcOH (50 ml) và EtOH (100 ml). Gia nhiệt từ từ đến hồi lưu hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung diethyl ete (50 ml) và nước (50 ml). Trung hòa cẩn thận dung dịch này bằng cách bổ sung natri cacbonat. Rửa dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaHCO₃ bão hòa (2.x.30 ml), H₂O (2.x.30 ml) và dung dịch nước muối (1.x.30 ml) sau đó làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu trắng (1,6 g, 71%), MS (+) ES: 223 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế *N*-(6-amino-3-bromo-2,4-diflophenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit



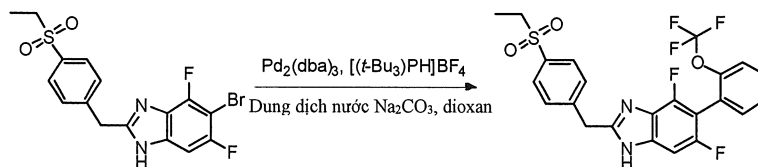
Bổ sung từng phần 1-Etyl-(3-(3-dimetylamino)propyl)-carbodiimitt hydroclorua (2,0 g, 0,01mol) và benzotriazol-1-ol (1,35 g, 0,01mol) vào dung dịch đã làm lạnh (bể nước đá) chứa 4-bromo-3,5-diflobenzen-1,2-diamin (2,2 g, 0,01 mol) và axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetic (ví dụ 1, bước 3, 2,28 g, 0,01 mol) trong DMF (10 ml) trong 30 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 60 phút ở 0~5°C, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng có khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân bố giữa nước (50 ml) và etyl axetat (50 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO₄, lọc. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng ngà mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn (3,5 g, 80%), MS (+) ES: 433 (M+H)⁺.

Bước 5. Điều chế 5-bromo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol



Trộn *N*-(6-amino-3-bromo-2,4-difluorophenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid (bước 4) (3,5 g, 0,0075 mol) với axit axetic (25 ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 4 giờ, làm nguội. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan cặn trong diclometan và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên MgSO₄. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (2,8 g, 85%), MS (+) ES: 415 (M+H)⁺.

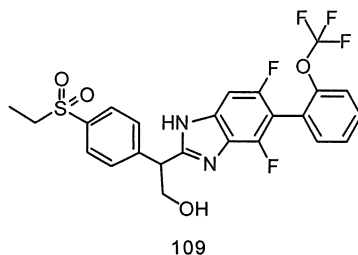
Bước 6. Điều chế 2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-diflo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol



Hỗn hợp chứa 5-bromo-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol (42 mg, 0,1 mmol), axit 2-triflometoxyphenylboronic (62 mg, 0,003 mol), tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (6 mg), tri(tert-butyl)phosphoni tetrafloroborat (6 mg) và natri cacbonat (dung dịch 2M, 0,2 ml) trong 1,4-dioxan (0,5 ml) được loại khí, đậy kín và gia nhiệt đến 100°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tái cặn trực tiếp lên hộp tách chất rắn nhanh và sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm rắn màu trắng (34 mg, hiệu suất 68%), MS (+) ES: 497 (M+H)⁺.

Ví dụ 109

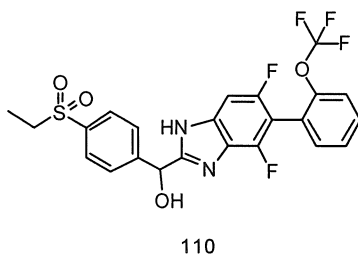
Điều chế 2-(4,6-diflo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 527 (M+H)⁺.

Ví dụ 110

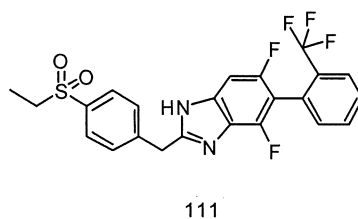
Điều chế (4,6-diflo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(ethylsulfonyl)phenyl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 513 (M+H)⁺.

Ví dụ 111

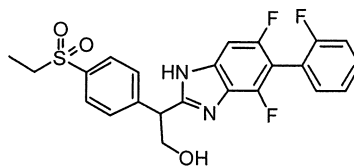
Điều chế 2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-diflo-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống phương pháp nêu trong ví dụ 91, ngoại trừ sử dụng axit 2-triflometylphenylboronic thay vì axit 2-triflometoxyphenylboronic trong bước 6, để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 481 (M+H)⁺.

Ví dụ 112

Điều chế 2-(4,6-diflo-5-(2-flophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

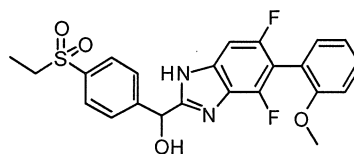


112

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 92 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 461 (M+H)⁺.

Ví dụ 113

Điều chế (4,6-diflo-5-(2-metoxyphephenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)(4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol

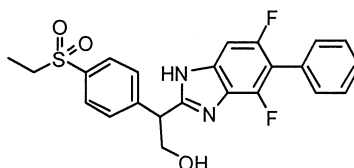


113

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 93 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 459 (M+H)⁺.

Ví dụ 114

Điều chế 2-(4,6-diflo-5-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



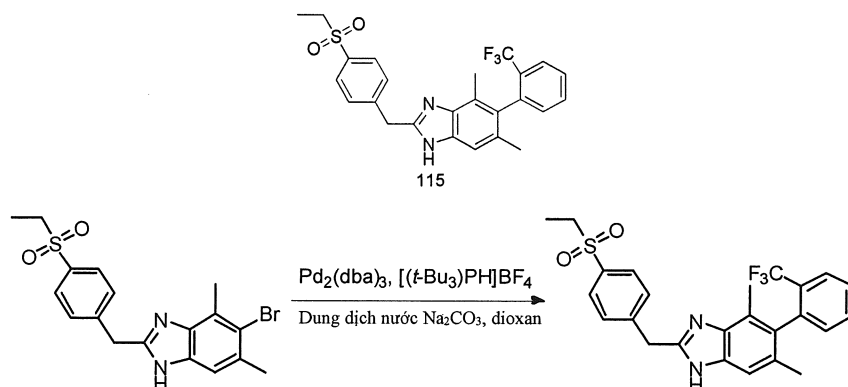
114

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 92 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 443 (M+H)⁺.

Ví dụ 115

Điều chế 2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-4,6-dimetyl-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-

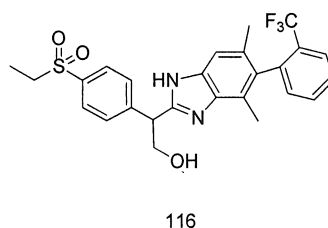
benzo[d]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình giống quy trình được mô tả trong ví dụ 108 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 473 (M+H)⁺.

Ví dụ 116

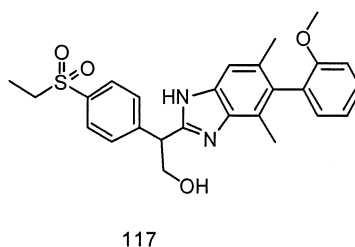
Điều chế 2-(4,6-dimetyl-5-(2-(triflometyl)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 503 (M+H)⁺.

Ví dụ 117

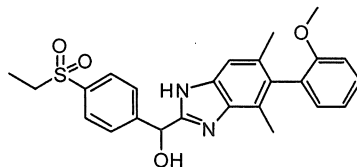
Điều chế 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-2-(5-(2-metoxyphephenyl)-4,6-dimetyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 77 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 465 (M+H)⁺.

Ví dụ 118

Điều chế (4-(ethylsulfonyl)phenyl)(5-(2-metoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

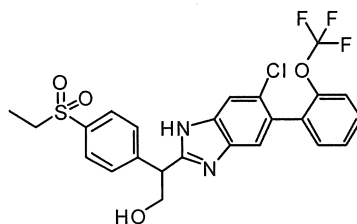


118

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 78 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 451 (M+H)⁺.

Ví dụ 119

Điều chế 2-(6-clo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)etanol

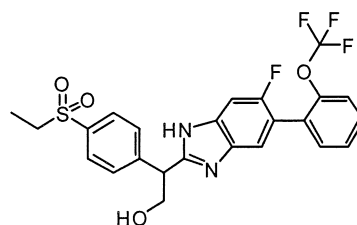


119

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 525 (M+H)⁺.

Ví dụ 120

Điều chế 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-2-(6-flo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

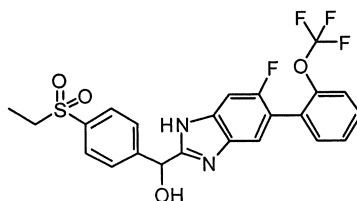


120

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 4 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 509 (M+H)⁺.

Ví dụ 121

Điều chế (4-(ethylsulfonyl)phenyl)(6-fluoro-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

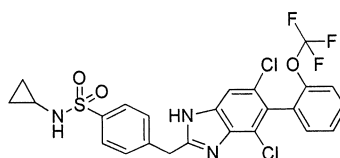


121

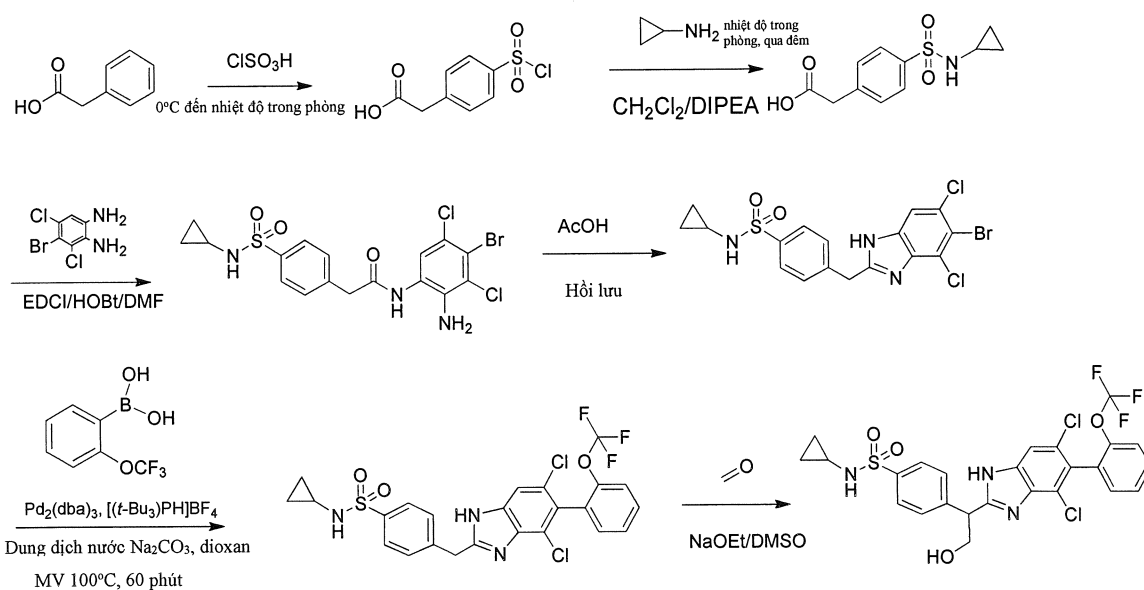
Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 2 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 495 (M+H)⁺.

Ví dụ 122

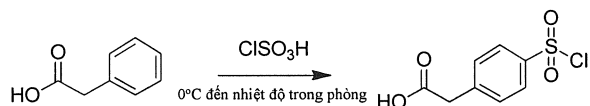
Điều chế *N*-xyclopropyl-4-((4,6-diclo-5-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metyl)benzensulfonamit



122

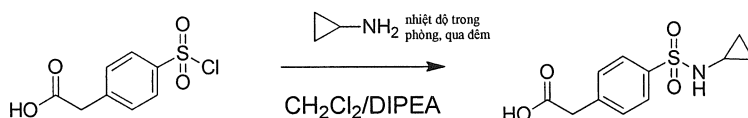


Bước 1. Điều chế axit 2-(4-(clorosulfonyl)phenyl)axetic



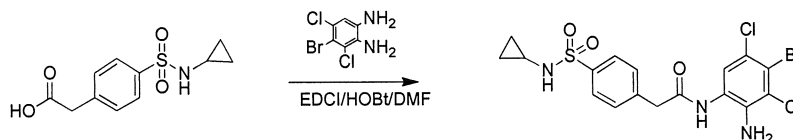
Bổ sung nhỏ giọt axit 2-phenylaxetic (5 g, 36,724 mmol) vào axit clorosulfonic (35 ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, làm lạnh từ từ hỗn hợp phản ứng đến 0°C và rót cẩn thận lên đá. Chiết chất rắn thu được bằng etyl axetat (3X10 mL) và làm khô trên MgSO_4 . Lọc chất rắn và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để lại chất rắn màu trắng ngà thu được hợp chất đích (6,8 g, 78%), MS (+) ES: 235 (M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế axit 2-(4-(N-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetic



Bổ sung xyclopropylamin (0,076 mL, 1,1 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit 2-(4-(clorosulfonyl)phenyl)axetic (234 mg, 1,0 mmol) và $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,52 mL, 2,86 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (80 mL), rửa bằng dung dịch HCl 5% (2 x 10 mL) và dung dịch nước muối (10 mL), và làm khô trên Mg_2SO_4 . Loại dung môi thu được sản phẩm ở dạng chất rắn dính (180 mg, 70%). MS (+) ES: 256 (M+H)⁺.

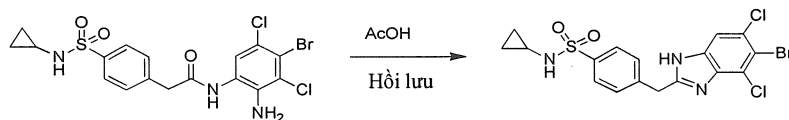
Bước 3. Điều chế N-(2-amino-4-bromo-3,5-diclophenyl)-2-(4-(N-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetamid



Bổ sung 4-bromo-3,5-diclobenzen-1,2-diamin (255 mg, 1mmol), HOBt (135 mg, 1mmol), trietylamin (202mg, 2 mmol) vào axit 2-(4-(N-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetic (255 mg, 1 mmol) trong DMF, sau đó bổ sung EDCI (191 mg, 1 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút và để đạt tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (15 ml) và nước (15 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 . Làm bay hơi dung

môi thu được chất rắn màu nâu vàng nhạt được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (490 mg, hiệu suất 99%), MS (+) ES: 492 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế 4-((5-bromo-4,6-diclo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metyl)-*N*-xyclopropylbenzensulfonamid



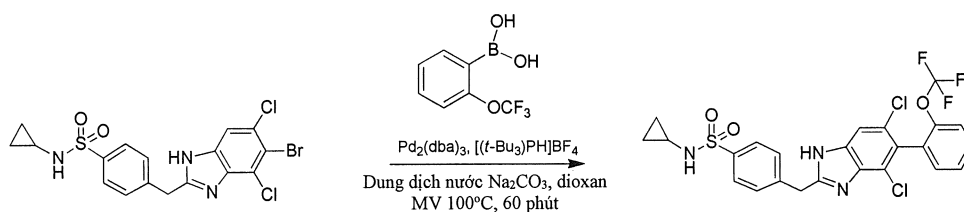
Gia

nhiệt

N-(2-amino-4-bromo-3,5-diclophenyl)-2-(4-(*N*-

xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetamid (490 mg, 1 mmol) trong axit axetic (5 ml) đến 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, làm bay hơi dung môi đến khô và hòa tan trong etyl axetat (910 ml), rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước muối, làm khô trên MgSO₄. Làm bay hơi etyl axetat để thu được chất rắn mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với dung môi hexan/etyl axetat (chứa 10% MeOH), để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 288 mg (hiệu suất 60%), MS (+) ES: 474 (M+H)⁺.

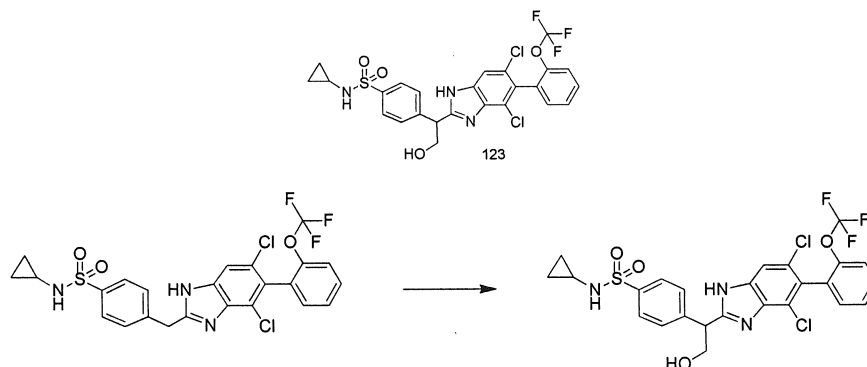
Bước 5. Điều chế *N*-xyclopropyl-4-((4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metyl)benzensulfonamid (ví dụ 164)



Hỗn hợp chứa 4-((5-bromo-4,6-diclo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metyl)-*N*-xyclopropylbenzensulfonamid (bước 4) (238 mg, 0,5 mmol), axit 2-triflometoxyphenylboronic (308 mg, 1,5 mmol), tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (24 mg), tri(tert-butyl)phosphoni tetrafloroborat (24 mg) và natri cacbonat (1 ml, dung dịch 2M) trong 1,4-dioxan (2,5 ml) được loại khí, đậy kín và gia nhiệt đến 100°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tải cặn trực tiếp lên hộp chất rắn ISCO và sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm rắn màu trắng 83 mg (hiệu suất 30%), MS (+) ES: 556 (M+H)⁺.

Ví dụ 123

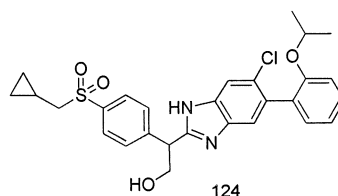
Điều chế *N*-xyclopropyl-4-(1-(4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-hydroxyetyl)benzensulfonamit



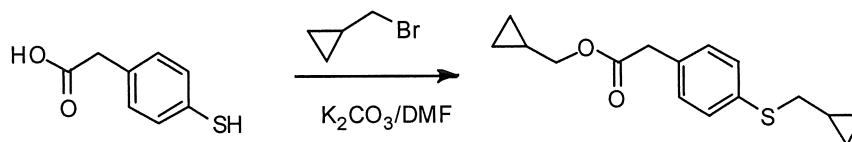
Bổ sung paraformaldehyt (0,6 mg, 0,02 mmol) vào *N*-xyclopropyl-4-((4,6-diclo-5-(2-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metyl)benzensulfonamit (5,7 mg, 0,01 mmol) trong DMSO (0,05 ml), sau đó bổ sung natri etoxit (1,3 mg, 0,002 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 3,8 mg (hiệu suất 66%), MS (+) ES: 586 (M+H)⁺.

Ví dụ 124

Điều chế 2-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etanol



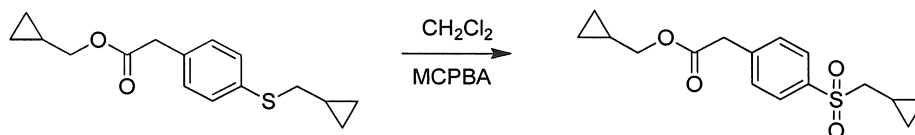
Bước 1. Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)phenyl)axetat



Bổ sung K₂CO₃ (11 g, 0,08 mol) và (bromometyl)xyclopropan (8,1 g, 0,06 mol) vào dung dịch chứa axit (4-mercaptophenyl) axetic (3,4 g, 0,02 mol) trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2,5 giờ, nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (30 ml) và nước (30 ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 ml)

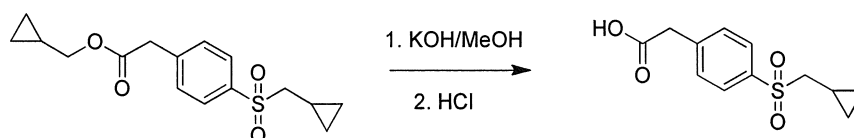
và dung dịch nước muối (20 ml), làm khô trên natri sulphat, lọc, và cô để thu được sản phẩm mong muốn (6,76g, thô), MS (+) ES: 277 (M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat



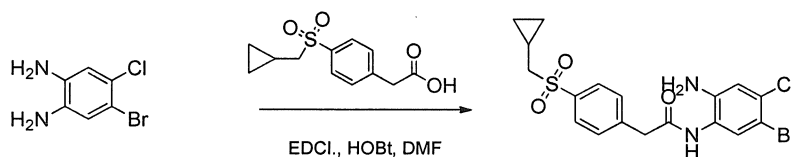
Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 250ml, xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)phenyl)axetat (6,76 g, 0,0245 mol) và diclometan (82,5 ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung vào bình này, axit m-cloperbenzoic (12,6 g, 0,073 mol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lọc huyền phù thu được qua đệm xelit. Rửa dịch lọc bằng nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa ba lần, sau đó rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng dầu, MS (+) ES: 309 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetic



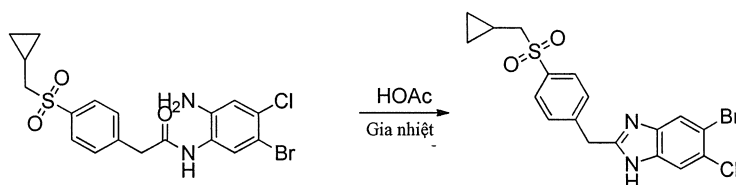
Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 50 mL, xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat (3,08 g, 0,01 mol) và etanol (18 ml). Bổ sung vào bình này, dung dịch natri hydroxit trong nước (1,42 g, 0,0355 mol trong 18 ml nước). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Làm bay hơi các chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa cạn bằng 1N HCl đến pH 5,0 và chiết bằng etyl axetat (15 ml × 3). Tách lớp hữu cơ và thu gom, rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu mà được hóa rắn khi để yên (85%). MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế *N*-(2-amino-5-bromo-4-clophenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit



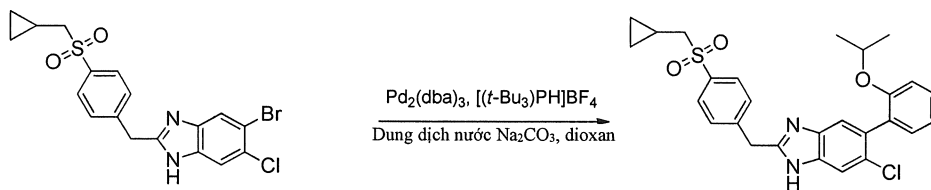
Bổ sung từng phần 1-Etyl-(3-(3-dimethylamino)propyl)-carbodiimide hydroclorua (2,0 g, 0,01 mol) và hydroxybenzotriazol-1-ol (1,35 g, 0,01 mol) vào dung dịch đã làm lạnh (bể nước đá) chứa 4-bromo-5-clobenzen-1,2-diamin (2,21 g, 0,01 mol) và axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetic (bước 3, 2,54 g, 0,01 mol) trong DMF (10 ml), trong 30 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 60 phút và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân bố giữa nước (50 ml) và etyl axetat (50 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 , lọc. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng ngà mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (75%), MS (+) ES: 457 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 5. Điều chế 5-bromo-6-clo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[d]imidazol



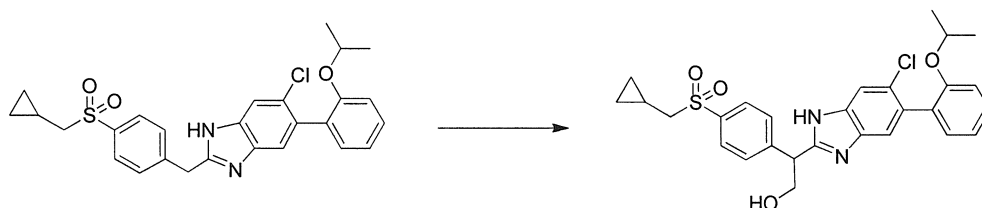
Trộn *N*-(2-amino-5-bromo-4-clophenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit (bước 4) (3,42 g, 7,5 mmol) với axit axetic (25 ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong 4 giờ, làm nguội. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan cặn trong EtOAc và rửa bằng natri bicarbonat bão hòa, làm khô trên MgSO_4 . Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 2,6 g (80%), MS (+) ES: 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 6. Điều chế 6-clo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol



Hỗn hợp chứa 5-bromo-6-clo-2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[d]imidazol (bước 5) (439 mg, 1 mmol), axit (2-isopropoxyphenyl)boronic (495 mg, 3 mmol), tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (60 mg), tri(tert-butyl)phosphoni tetrafloboronat (60 mg) và natri cacbonat (2 ml, dung dịch 2M) trong 1,4-dioxan (8 ml) được loại khí, đậy kín và gia nhiệt đến 100°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 60 phút. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cho cạn trực tiếp vào DCM và nạp vào hộp chất rắn ISCO và tinh chế nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng 355 mg (hiệu suất 72%), MS (+) ES: 495 (M+H)⁺.

Bước 7. Điều chế 2-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etanol

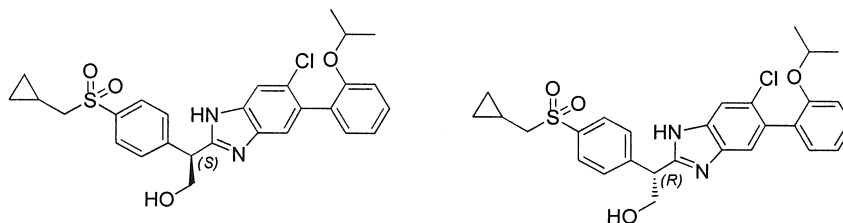


Hòa tan 6-clo-2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol (49,5 mg, 0,1 mmol) trong 1 ml DMSO khan, bổ sung paraformylaldehyt (6 mg, 0,2 mmol) có khuấy, sau đó bổ sung bột natri etoxit (12 mg, 0,2 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. (kiểm tra xem đã hòa tan hoàn toàn chưa bằng LCMS). Sau đó, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (10 ml) và rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, sau đó bằng nước. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh với hexan/EtOAc (10% 2N NH₃ trong MeOH) để thu được chất rắn màu trắng 37 mg (hiệu suất 70% ví dụ 124). MS (+) ES: 525 (M+H)⁺.

Ví dụ 124-1 và 124-2

Điều chế (*S*)-2-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etanol (ví dụ 124-1) và

(*R*)-2-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)ethanol (ví dụ 124-2)



Hợp chất nêu trong ví dụ 124 được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: Dasail 20*200mm,5um; pha động: etanol/hexan=1:4 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 30 mL/phút). Thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (400 mg, 400 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 525 (M+H)⁺

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 6,296 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OZ Phenomenex Lux Xenluloza-2 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=3:2 (thể tích/thể tích));

¹H NMR (400 mHz, DMSO-*d*₆): 12,53 (s, 1H), 7,87 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,71 (s, 0,6 H) (do sự hồ biến hóa benzoimidazol), 7,67 (d, 12,0 Hz, 2 H), 7,57 (s, 0,4 H), 7,43 (s, 0,48 H), 7,34(t, 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (s, 0,44 H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 7,08 (d, 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (t, 8,0 Hz, 1 H), 5,16 (t, 4,0 Hz, 1 H), 4,59-4,43 (m, 2 H), 4,29-4,15 (m, 1 H), 4,06-3,95 (m, 1 H), 3,23 (d, 8,0 Hz, 2H), 1,12 (d, 4,0 Hz, 6 H), 0,89-0,75 (m, 1 H), 0,49-0,39 (m, 2 H), 0,18-0,09 (m, 2 H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

MS (+) ES: 525 (M+H)⁺

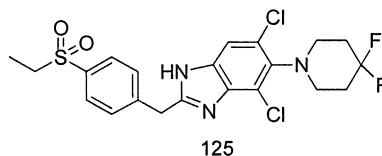
Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 11,837 phút, độ tinh khiết bất đối: 98,875% (cột sắc ký: OZ Phenomenex Lux Xenluloza-2 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=3:2 (thể tích/thể tích));

¹H NMR (400 mHz, DMSO-*d*₆): 12,53 (s, 1H), 7,87 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,71 (s, 0,6 H) (do sự hồ biến hóa benzoimidazol), 7,67 (d, 12,0 Hz, 2 H), 7,57 (s, 0,4 H), 7,43 (s, 0,48 H), 7,34(t, 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (s, 0,44 H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 7,08 (d, 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (t, 8,0 Hz, 1 H), 5,16 (t, 4,0 Hz, 1 H), 4,59-4,43 (m, 2 H), 4,29-4,15 (m, 1 H),

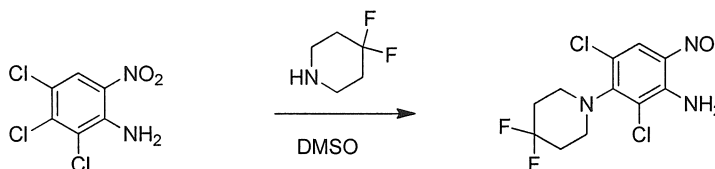
4,06-3,95 (m, 1 H), 3,23 (d, 8,0 Hz, 2H), 1,12 (d, 4,0 Hz, 6 H), 0,89-0,75 (m, 1 H), 0,49-0,39 (m, 2 H), 0,18-0,09 (m, 2 H).

Ví dụ 125

Điều chế 4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-1H-benzo[d]imidazol

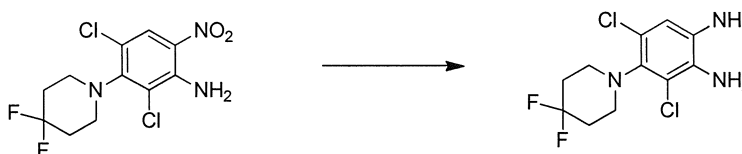


Bước 1. Điều chế 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitroanilin



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2,3,4-triclo-6-nitroanilin (241mg, 1 mmol), 4,4-diflopiperidin (190 mg, 1,2 mmol) và DIEA (390 mg, 3 mmol) trong 8 ml DMSO trong bình kín đến 108°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước (30 ml) và etyl axetat (10 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO₄. Lọc chất rắn và làm bay hơi dung môi, tinh chế nhanh trực tiếp cặn bằng hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu vàng 280 mg (hiệu suất 85%), MS (+) ES: 326 (M+H)⁺.

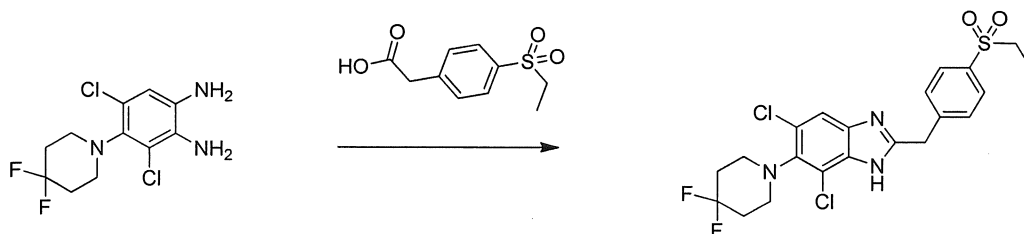
Bước 2. Điều chế 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin



Hydro hóa hỗn hợp chứa 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitroanilin (200mg, 0,68 mmol), và Pd/C (20 mg) trong 15 ml metanol với bình cầu chứa nito trong 2 giờ. Lọc chất xúc tác và làm bay hơi dung môi để thu được cặn mà được tinh

chế nhanh trực tiếp bằng hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dạng dầu 120 mg (hiệu suất 66%), (MS (+) ES: 296 (M+H)⁺.

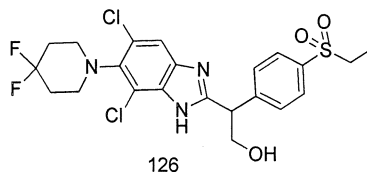
Bước 3. Điều chế 4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



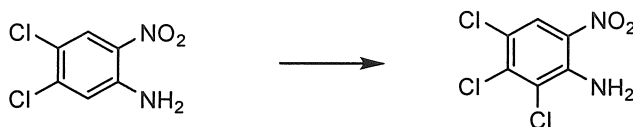
Bổ sung 1-Etyl-(3-(3-dimethylamino)propyl)-carbodiimide hydroclorua (20 mg, 0,1 mmol) và hydroxybenzotriazol-1-ol (13,5 mg, 0,1 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (bể nước đá) chứa 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (29,6 mg, 0,1 mmol) và axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetic (22,8 mg, 0,01 mmol) trong DMF (1 ml). Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp và để ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân bố giữa nước (50 ml) và etyl axetat (50 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO₄, lọc. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng ngà mà được trộn với axit axetic (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong hai giờ, làm nguội. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan cạn trong EtOAc và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên MgSO₄. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 26 mg (60%), MS (+) ES: 488 (M+H)⁺.

Ví dụ 126

Điều chế 2-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

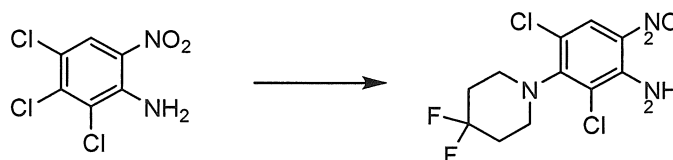


Bước 1. Điều chế 2,3,4-Triclo-6-nitrobenzenamin



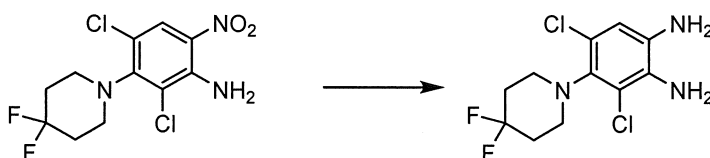
Khuấy huyền phù chứa 4,5-diclo-2-nitrobenzenamin (30 g, 145 mmol) và *N*-closucxinimit (24,2 g, 181,2mmol) trong 250 mL DMF ở 100 °C trong hai giờ. Làm nguội huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng, và rót vào nước đã làm lạnh trên đá (1 mL). Thu gom kết tủa tạo thành bằng cách lọc. Hòa tan kết tủa trong diclometan và rửa bằng nước. Cô lớp hữu cơ để thu được 2,3,4-triclo-6-nitrobenzenamin (34,2 g, hiệu suất 97,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt

Bước 2. Điều chế 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin



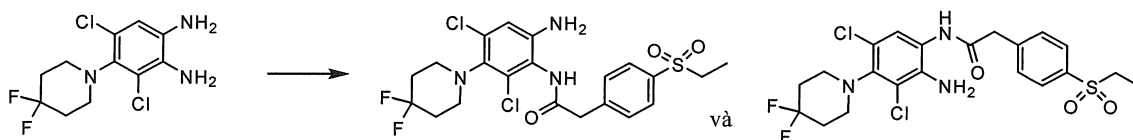
Khuấy dung dịch chứa 2,3,4-triclo-6-nitrobenzenamin (5 g, 20,7 mmol), *N,N*-diisopropyl etylamin (11,8 mL, 62,1 mmol), và 4,4-diflopiperidin (3,8 g, 31,06 mmol) trong 20 mL DMF ở nhiệt độ 105°C qua ngày cuối tuần. Dung dịch phản ứng được hấp thụ lên 20 g silica gel, nạp vào cột silicagel, và giải hấp bằng 30% etyl axetat trong hexan, để thu được 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin (4,72 g, hiệu suất 70,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt MS (+) ES: :326(M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế 3,5-Diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin



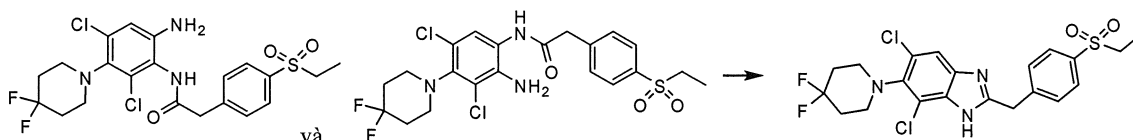
Bổ sung bột kẽm (7 g) và axit clohydric đậm đặc (2mL) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin (3,5 g, 10,8 mmol) trong 30 mL THF. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng. Cô dịch lọc, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng etyl axetat, để thu được 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (1,85 g, hiệu suất 57,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt MS (+) ES: 296 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế *N*-(6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit và *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit



Bổ sung EDCI (285 mg, 1,49 mmol) và HBTU (565 mg, 1,49 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (350 mg, 1,18 mmol) và axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetic (225 mg, 0,99 mmol) trong diclometan (10 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Dung dịch được hấp thụ lên 5g silicagel, và nạp lên cột silicagel. Giải hấp cột bằng 45% etyl axetat trong hexan để thu được hỗn hợp chứa *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit và *N*-(6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit (410 mg, hiệu suất 81,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng MS (+) ES: 506 (M+H)⁺.

Bước 5. Điều chế 2-(4-(Etylsulfonyl)benzyl)-4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol



Xử lý hỗn hợp chứa *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit và *N*-(6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit (410 mg) thu được từ bước trước bằng 15 mL axit axetic bằng ở 80°C trong hai giờ. Cô hỗn hợp, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% etyl axetat trong hexan, để thu được 2-(4-(etylsulfonyl)benzyl)-4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol (375 mg, hiệu suất 94,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt MS (+) ES: 488(M+H)⁺.

Bước 6. 2-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)etanol

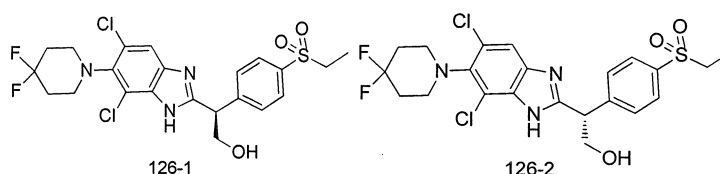


Bổ sung natri etoxit (8,2 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)-4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (20 mg, 0,04 mmol) và paraformaldehyt (6,3 mg, 0,21 mmol) trong 3 mL DMSO. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Sau đó, nạp dung dịch trực tiếp vào cột pha đảo với hệ giải hấp D, và tinh chế để thu được 2-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol (9 mg, hiệu suất 42,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (+) ES: 518 (M+H)⁺.

Các ví dụ 126-1 và 126-2

Điều chế (*R*)-2-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol (Ví dụ 126-1) và

(*S*)-2-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)ethanol (Ví dụ 126-2)



Ví dụ 126 được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: xenluloza-1 20*250mm, 5μm; pha động: etanol/hexan=1:4 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 20 mL/phút). Thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (420 mg, 410 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 518 (M+H)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 7,275 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5μm; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,90 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,67(d, 8,0 Hz, 2 H), 7,62 (s, 0,5 H), 7,49 (s, 0,5 H), 4,59 (t, 8,0 Hz, 1 H), 4,38 (dd, 8,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,27-4,11

(m, 1 H), 3,44-3,28 (m, 4 H), 3,20 (q, 8,0 Hz, 2 H), 2,24-2,01 (m, 4H), 1,21 (t, 8,0 Hz, 3 H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

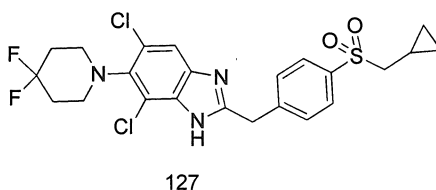
MS (+) ES: 518 (M+H)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 9,290 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5um; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

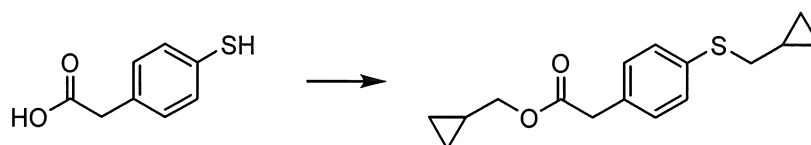
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,90 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,67(d, 8,0 Hz, 2 H), 7,62 (s, 0,5 H), 7,49 (s, 0,5 H), 4,59 (t, 8,0 Hz, 1 H), 4,38 (dd, 8,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,27-4,11 (m, 1 H), 3,44-3,28 (m, 4 H), 3,20 (q, 8,0 Hz, 2 H), 2,24-2,01(m, 4H), 1,21 (t, 8,0 Hz, 3 H).

Ví dụ 127

Điều chế 5,7-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol

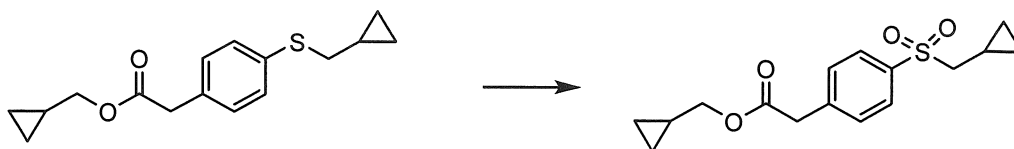


Bước 1: Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-(xyclopropylmetylthio) phenyl)axetat



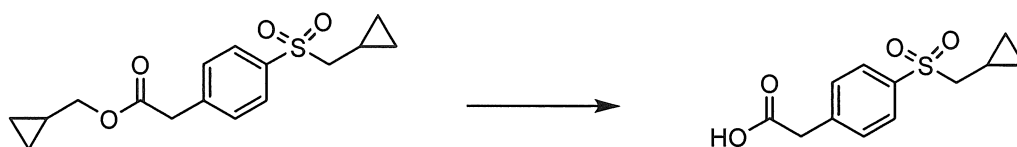
Bổ sung xesi cacbonat (29,3 g, 89,1 mmol) và xyclopropylmetyl bromua (10 g, 74,21 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-mercaptophenyl)axetic (5 g, 29,7 mmol) trong DMF (50 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 25% etyl axetat trong hexan, để thu được xyclopropylmetyl 2-(4-(xyclopropylmetylthio)phenyl)axetat (7,7 g, hiệu suất 93,7%) dưới dạng dầu không màu. MS (+) ES: 277 (M+H)⁺.

Bước 2: Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetat



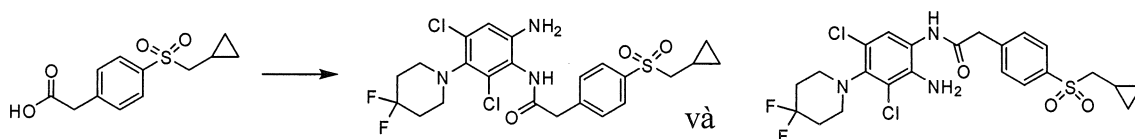
Bổ sung MCPBA (7,61 g, 44,3 mmol) vào dung dịch chứa xyclopropylmetyl 2-(4-(xyclopropylmetylthio)phenyl)axetat (4,07 g, 14,7 mmol) trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa diclometan và natri thiosulfat bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N và dung dịch nước muối. Cô và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% etyl axetat trong hexan, thu được xyclopropylmetyl 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetat (4,23 g, hiệu suất 93,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (+) ES: 309(M+H)⁺.

Bước 3: Điều chế axit 2-(4-(xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetic



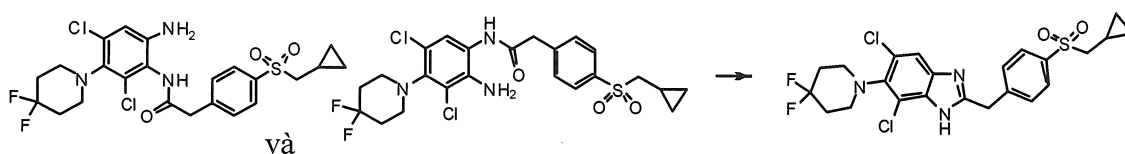
Bổ sung lithi hydroxit nomohydrat (4,1 g, 40,6 mmol) và nước (10 mL) vào dung dịch chứa xyclopropylmetyl 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetat (2,50 g, 8,1 mmol) trong dioxan (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Axit hóa hỗn hợp bằng axit clohydric đến pH 5, và cô đến khô. Hòa tan chất rắn thu gom được trong 15% metanol trong diclometan, và lọc qua đệm silicagel, giải hấp bằng 15% metanol trong diclometan, và cô để thu được axit 2-(4-(xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetic (2,1 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

Bước 4: Điều chế *N*-(6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetamit và *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetamit



Bổ sung EDCI (171 mg, 0,89 mmol) và HBTU (334 mg, 0,89 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-diclo-4-(4,4-diflopipepidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (175 mg, 0,193 mmol) và axit 2-(4-(xyclopentylmetyl sufonyl)phenyl)axetic (181 mg 0,711 mmol) trong diclometan (5 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch được hấp thụ lên 5g silica gel, và nạp lên cột silicagel. Giải hấp cột bằng 45% etyl axetat trong hexan để thu được hỗn hợp chứa *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopipepidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetamit và *N*-(6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopipepidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetamit (230 mg, hiệu suất 73,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

Bước 5: Điều chế 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-4,6-diclo-5-(4,4-diflopipepidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

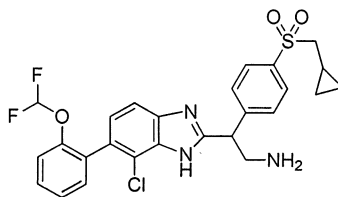


Xử lý hỗn hợp chứa *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopipepidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetamit và *N*-(6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopipepidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetamit (230 mg) thu được từ bước trước bằng 15 mL axit axetic bằng ở 80°C trong hai giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế trên cột pha đảo, giải hấp bằng 60% axetonitril trong nước, để thu được 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-4,6-diclo-5-(4,4-diflopipepidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (375 mg, hiệu suất 94,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS (+) ES: 514 (M+H)⁺;

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,85 (d, 5,00 Hz, 2 H), 7,66 (s, 0,5 H), 7,50 (d, 5,00 Hz, 2 H), 7,30 (s, 0,5 H), 4,45 (m, 2 H), 3,30 (m, 4 H), 3,00 (m, 2 H), 2,12 (m, 5 H), 0,51 (m, 2 H), 0,35 (m, 2 H).

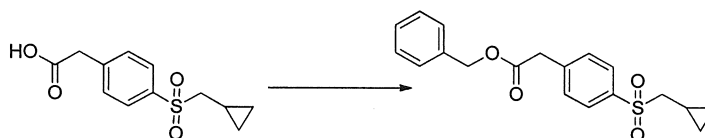
Ví dụ 128

Điều chế 2-(7-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-(xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etanamin



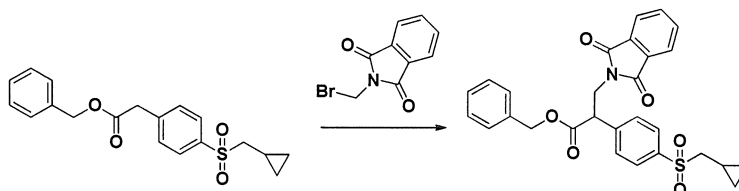
128

Bước 1. Điều chế benzyl 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)axetat



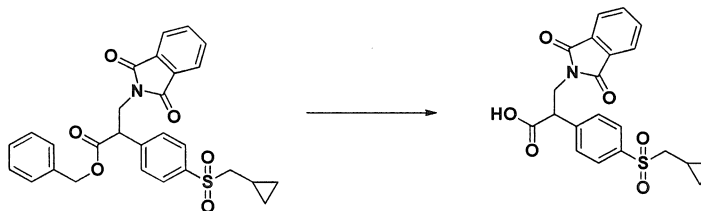
Bổ sung hỗn hợp chứa rượu benzylic (648 mg, 6,0 mmol), axit 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)axetic (1,5 g, 6,0 mmol) và tri-n-butylamin (2,66 g, 14,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (8 ml) vào dung dịch huyền phù CH_2Cl_2 (10 ml) chứa 2-bromo-1-metylpyridinium iodua (2,16 g, 7,2 mmol), và hồi lưu hỗn hợp thu được trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, phân tách cặn bằng sắc ký cột silicagel, và sản phẩm benzyl được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng 1,8 g (hiệu suất 90%). MS (+) ES: 344 (M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế benzyl 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat



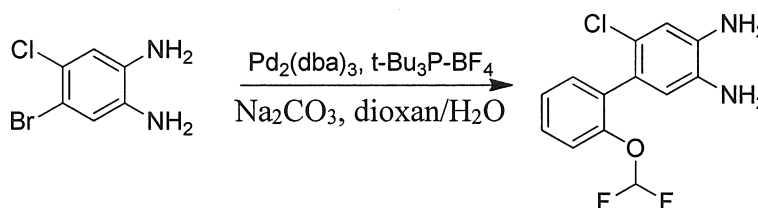
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa n-butyllithi trong THF (1,8 ml, 2,5 M, 4,5mmol) vào hỗn hợp làm lạnh chứa HMDS (608 mg, 4,56 mmol) trong THF (20 ml) trong 20 phút có khuấy. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút trước khi bổ sung nhỏ giọt benzyl 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)axetat (1,3 g, 3,8 mmol) trong THF (5 ml) qua bơm tiêm trong 10 phút. Khuấy thêm 30 phút nữa ở nhiệt độ -78°C sau đó bổ sung 2-(bromometyl)isoindolin-1,3-dion (912 mg, 3,8 mmol) trong THF (5 ml) qua bơm tiêm trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp ở -78°C và để đạt tới nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý cẩn thận hỗn hợp bằng metanol và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 1,4 g (hiệu suất 74%). MS (+) ES: 504 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoic



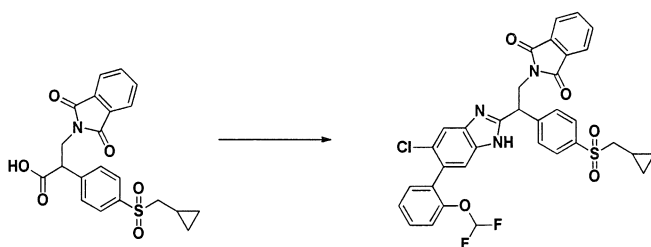
Hòa tan benzyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl) propanoat trong bước 2 (1,4 g, 2,8 mmol) trong etyl axetat (20 mL) và bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (140 mg) và hydro hóa hỗn hợp bằng túi hydro trong 8 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng 900 mg (hiệu suất 78%). MS (+) ES: 414 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 4. Điều chế 6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3,4-diamin



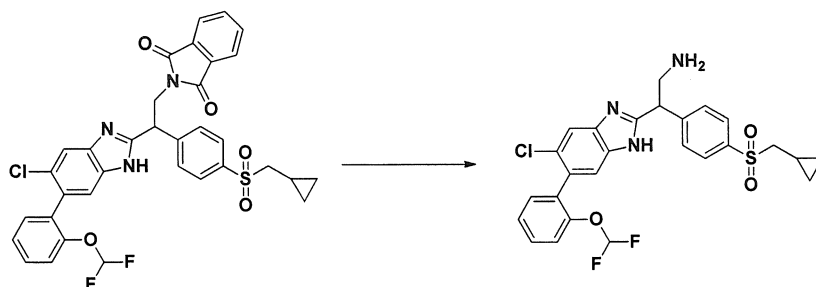
Hỗn hợp chứa 4-bromo-5-clobenzen-1,2-diamin (1,5 g, 6,78 mmol), 2-(2-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,2 g, 8,15 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (620 mg), tri(tert-butyl) phosphoni tetrafloboronat (393 mg) và natri cacbonat (1,7 g, 13,7 mmol) trong 1,4-dioxan (50 ml) và nước (10 mL) được loại khí, gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tải cặn trực tiếp lên hộp chất rắn ISCO và tinh chế nhanh bằng hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm 1,0 g (hiệu suất 51,9%), MS (+) ES: 285 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 5. Điều chế 2-(2-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etyl)isoindolin-1,3-dion



Bổ sung *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride 224 mg, 1,2 mmol) và 1-Hydroxybenzotriazole (162 mg, 1,2 mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanoic (bước 3, 400 mg, 0,97 mmol) và 6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3,4-diamin (bước 4; 275 mg, 0,98 mmol) trong DMF (8 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được phân bố giữa ethyl axetat (10 ml) và nước (15 ml). Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 . Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi xử lý cặn bằng axit axetic (5 ml) và gia nhiệt đến 80°C trong hai giờ. Làm nguội hỗn hợp và làm bay hơi axit axetic đến khô, hòa tan trong ethyl axetat (10 ml) rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước muối. Tách pha hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 . Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh để thu được chất rắn màu trắng 454 mg (hiệu suất 70%). MS (+) ES: 662 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

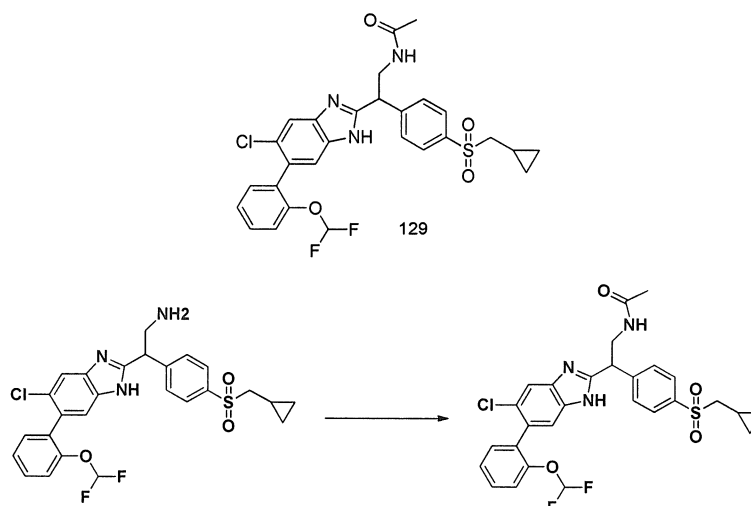
Bước 6. Điều chế 2-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)etanamin



Hòa tan 2-(2-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)ethyl)isoindolin-1,3-dione (bước 4, 454 mg, 0,68 mmol) trong ethanol (5 ml). Bổ sung hydrazin hydrat (0,1 mL) và khuấy hỗn hợp qua đêm. Lọc bỏ chất rắn kết tủa và làm bay hơi dung môi để bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 280 mg (hiệu suất 76%). MS (+) ES: 532 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 129

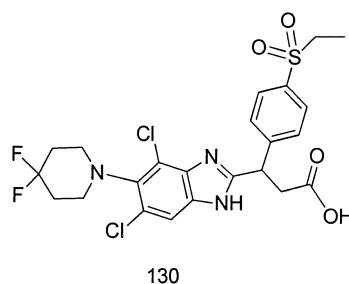
Điều chế *N*-(2-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)ethyl)axetamid



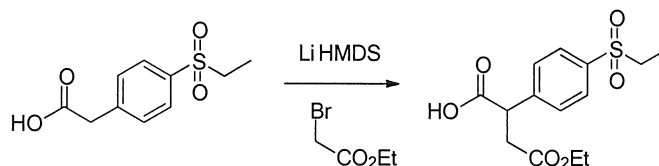
Bổ sung axetic anhydrit (1,2 mg, 0,012 mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)etanamin (ví dụ 128) (5,3 mg, 0,01 mmol) và trietyl amin (3 mg, 0,03 mmol) trong DCM (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng 3,5 mg (hiệu suất 66%). MS (+) ES: 574 (M+H)⁺

Ví dụ 130

Điều chế axit 3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylсульfonyl)phenyl)propanoic



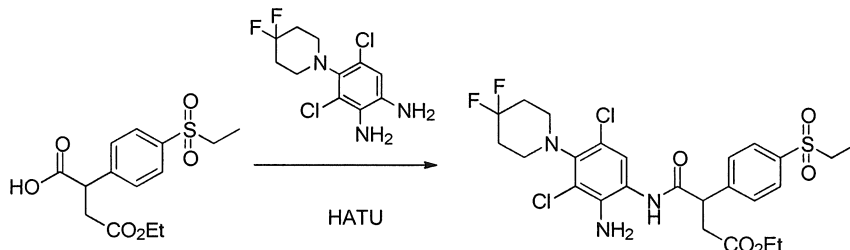
Bước 1: Điều chế axit 4-etoxy-2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-4-oxobutanoic



Bổ sung LiHMDS (1M trong THF, 2,31mL) vào axit 2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)axetic (250 mg, 1,1mmol) trong THF (8mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau 50 phút, bổ sung ethyl 2-bromoaxetat (147 μL, 1,32mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt -78°C trong

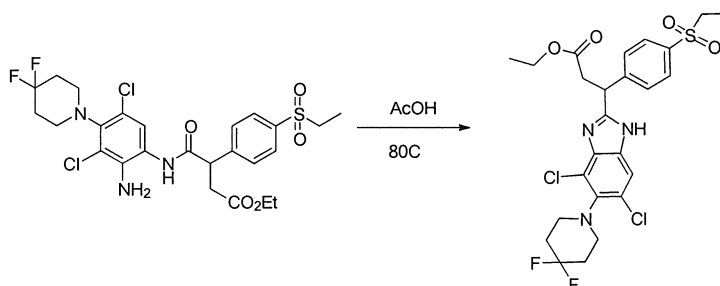
3,5 giờ. Bổ sung dung dịch HCl 0,1N để điều chỉnh pH đến giá trị khoảng 4. Chiết bằng EtOAc ba lần, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô. Tinh chế cặn bằng cột silicagel với hệ giải hấp A để thu được dầu màu vàng 29 mg. MS (ESI): 315 (M+H)⁺.

Bước 2: Điều chế ethyl 4-((2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-difloperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat



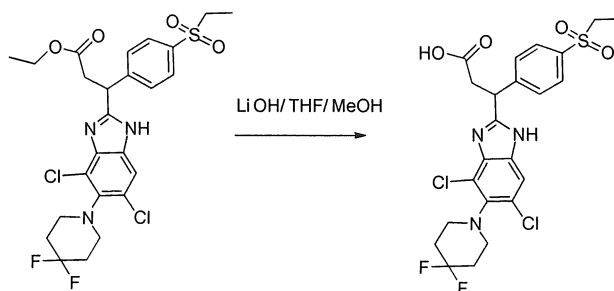
Bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-etoxy-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoic (27 mg) trong DCM (1mL), 3,5-diclo-4-(4,4-difloperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (65 mg), HATU (150mg), DIEA (0,1mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch chứa NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng EtOAc ba lần, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô. Tinh chế cặn bằng cột silicagel với hệ giải hấp A để thu được hợp chất nêu ở đề mục 40 mg. MS (ESI): 593 (M+H)⁺.

Bước 3: Điều chế ethyl 3-(4,6-diclo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoat



Gia nhiệt ethyl 4-((2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-difloperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(ethylsulfonyl) phenyl)-4-oxobutanoat (39 mg) trong AcOH (2mL) đến 80°C trong 3 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng cột silicagel với hệ giải hấp C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18 mg). MS (ESI): 574 (M+H)⁺.

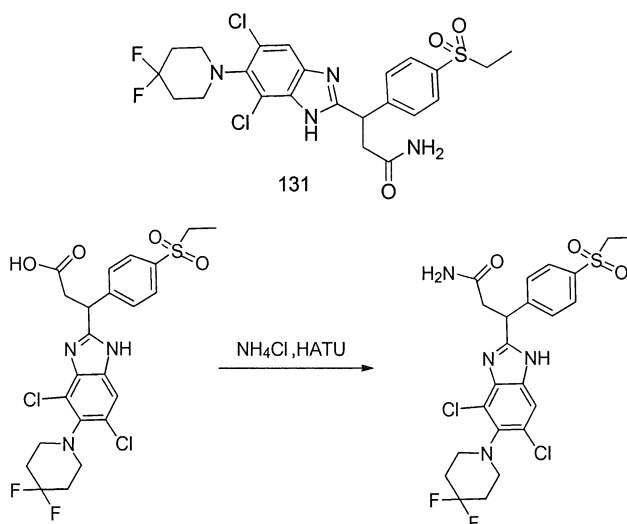
Bước 4: Điều chế axit 3-(4,6-diclo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoic



Xử lý ethyl 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoat (18 mg) trong THF (1,5mL)/MeOH (0,5mL) bằng LiOH (1M, 0,2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ cho đến khi không còn ethyl 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoat theo LCMS. Bổ sung 1M HCl để điều chỉnh pH <5. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế pha đảo (hệ giải hấp: 0,075% TFA trong nước và 0,075% TFA trong MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (11 mg). MS (ESI): $m/z = 546 (M+H)^+$.

Ví dụ 131

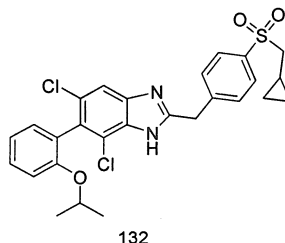
Điều chế 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanamit



Bổ sung NH_4Cl (30 mg), HATU (17 mg), DIEA (60 μL) vào dung dịch ví dụ 172 (9 mg) trong DMF (1mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Lọc chất rắn. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC điều chế pha đảo (hệ giải hấp: 0,075% TFA trong nước và 0,075% TFA trong MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3mg). MS (ESI): $m/z = 545 (M+H)^+$.

Ví dụ 132

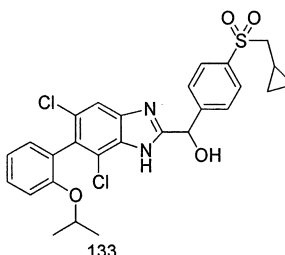
Điều chế 5,7-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-6-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 529 (M+H)⁺.

Ví dụ 133

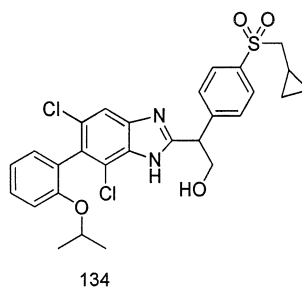
Điều chế (4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)(5,7-diclo-6-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 2 và 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Ví dụ 134

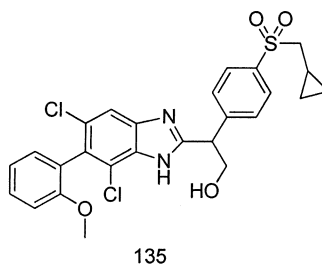
Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(5,7-diclo-6-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Ví dụ 135

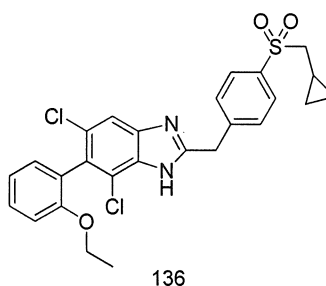
Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(5,7-diclo-6-(2-metoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Ví dụ 136

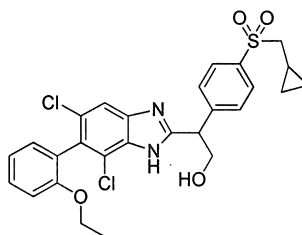
Điều chế 5,7-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-6-(2-etoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 515 (M+H)⁺.

Ví dụ 137

Điều chế 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-(5,7-diclo-6-(2-etoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanol

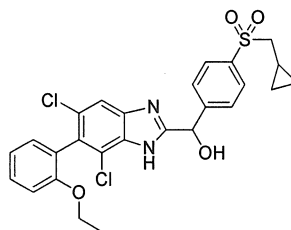


137

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Ví dụ 138

Điều chế (4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)(5,7-diclo-6-(2-etoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)metanol

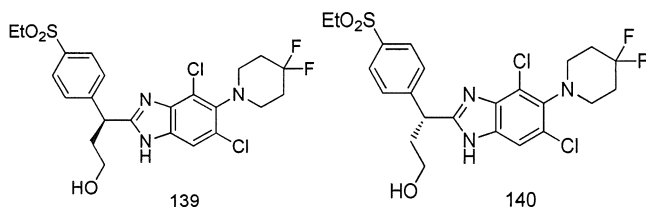


138

Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp gần tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 2 và 124 để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (+) ES: 531 (M+H)⁺.

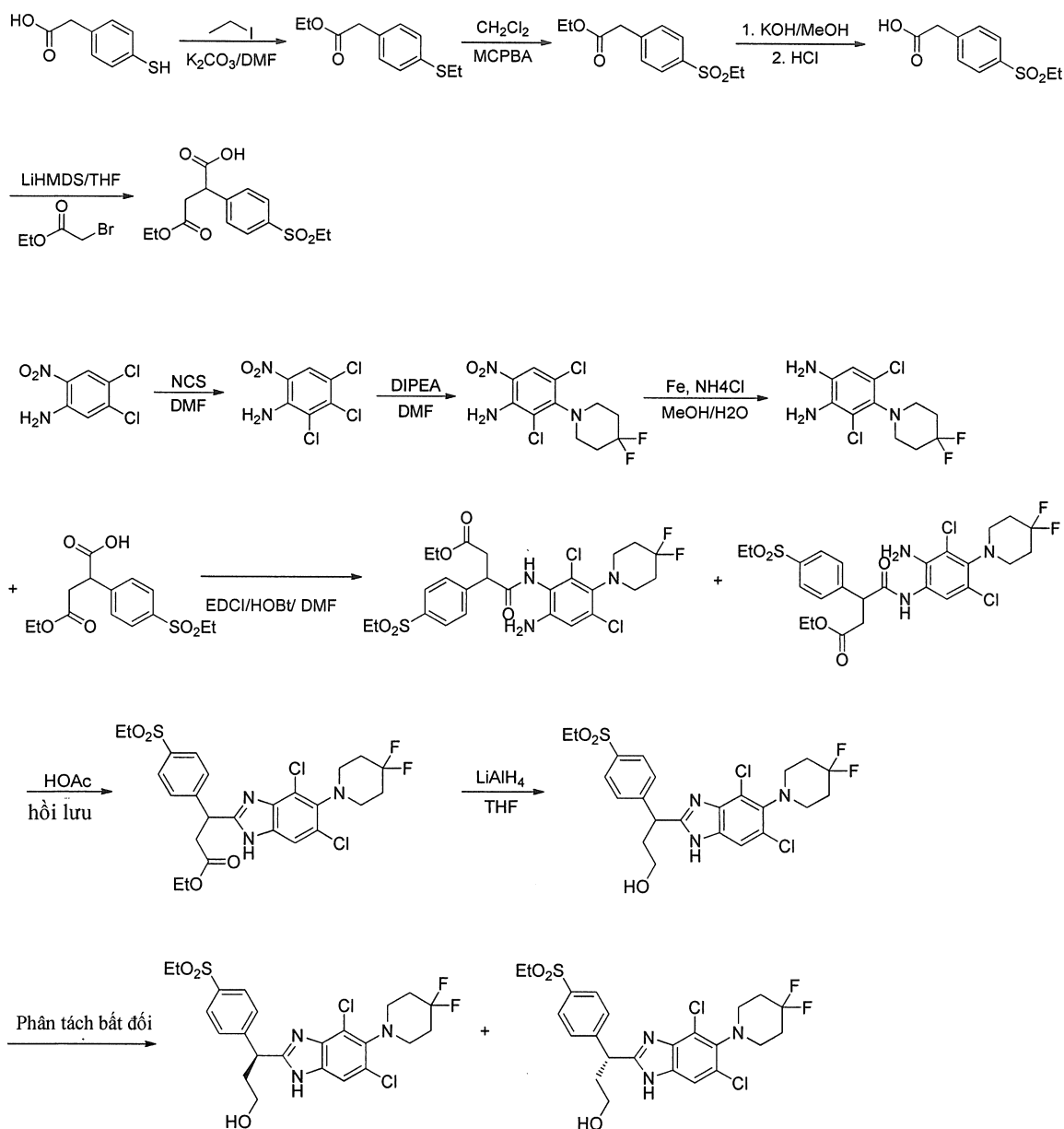
Ví dụ 139 và 140

Điều chế (*S*)-3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol và (*R*)-3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl) propan-1-ol

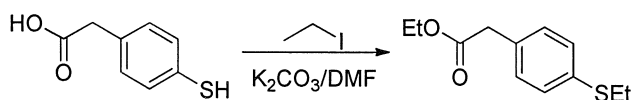


139

140



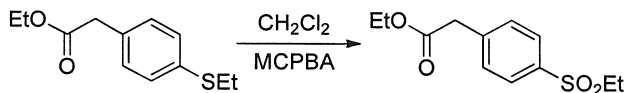
Bước 1. Điều chế ethyl 2-(4-(etylthio)phenyl)axetat



Bổ sung K_2CO_3 (16,4 g, 118,8 mmol) và Iodoetan (9,7 g, 62,2 mmol) vào dung dịch chứa axit (4-mercaptophenyl)axetic (5,0 g, 29,7 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa ethyl axetat (100 ml) và nước (50 ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 ml) và dung dịch nước muối (20 ml), làm khô trên natri sulphat, lọc, và cô để thu được sản phẩm.

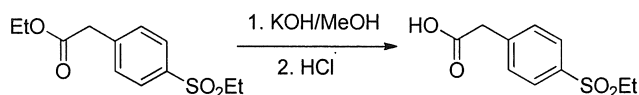
phẩm mong muốn ethyl 2-(4-(ethylthio)phenyl)axetat (6,0 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS (+) ES: 225(M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế ethyl 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)axetat



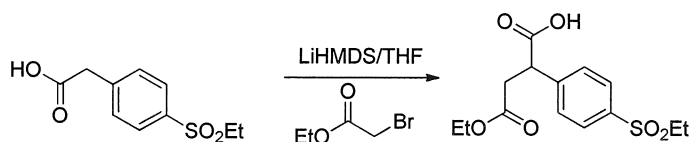
Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 250ml, ethyl 2-(4-(ethylthio)phenyl)axetat (6,0 g, 26,7 mmol) và diclometan (300 ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung vào bình này, axit m-cloperbenzoic (13,8 g, 80,0 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lọc huyền phù thu được qua đệm xelit. Rửa dịch lọc bằng nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sau đó bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu mà được hóa rắn khi để yên (6,0 g, 87,5%), MS (+) ES: 257 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế axit 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)axetic



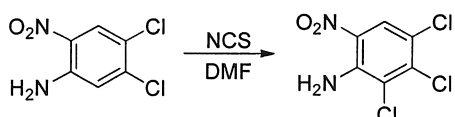
Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 250ml, ethyl 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)axetat (6,8 g, 26,5 mmol) và metanol (80 ml). Bổ sung vào bình này, dung dịch natri hydroxit trong nước (2,1 g, 52,5 mmol trong 20 ml nước). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong 12 giờ. Làm bay hơi các chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa cạn bằng 1N HCl đến pH 5,0 và chiết bằng ethyl axetat (50 ml×3). Tách lớp hữu cơ và thu gom, rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3,3 g, 54,5%), MS (+) ES: 229 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế axit 4-etoxy-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoic



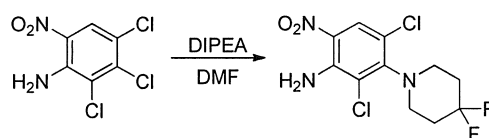
Bổ sung LiHMDS (1M trong THF, 9,0 mL) vào axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetic (1,0 g, 4,4mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau 15 phút, bổ sung etyl 2-bromoaxetat (1,1 g, 6,58 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 3,5 giờ. Bổ sung dung dịch HCl 0,1N để điều chỉnh pH đến khoảng 4. Chiết bằng EtOAc ba lần, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô. Tinh chế cặn bằng cột silicagel với hệ giải hấp A để thu được dầu màu vàng 0,45 g. MS (ESI): 315 (M+H)⁺.

Bước 5. Điều chế 2,3,4-Triclo-6-nitrobenzenamin



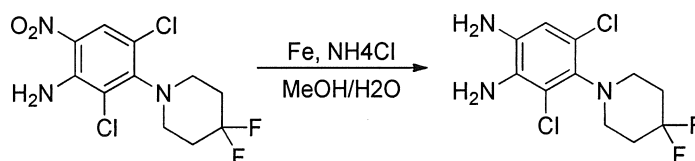
Khuấy huyền phù chứa 4,5-diclo-2-nitrobenzenamin (10 g, 48,3 mmol) và *N*-closucxinimit (7,7 g, 57,6 mmol) trong 100 mL DMF ở nhiệt độ 100°C trong hai giờ. Làm nguội huyền phù này đến nhiệt độ trong phòng, và rót vào nước đã làm lạnh trên đá (500 mL). Thu gom kết tủa tạo thành bằng cách lọc. Hòa tan kết tủa trong diclometan và rửa bằng nước. Cô lớp hữu cơ để thu được 2,3,4-triclo-6-nitrobenzenamin (11,0 g, hiệu suất 94,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 6. Điều chế 2,4-Diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin



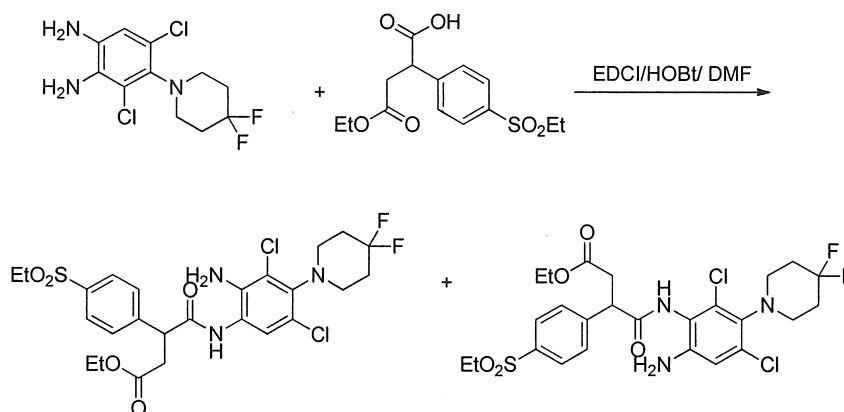
Khuấy dung dịch chứa 2,3,4-triclo-6-nitrobenzenamin (5 g, 20,7 mmol), *N,N*-diisopropyl etylamin (8,0 g, 61,9 mmol), và 4,4-diflopiperidin (10,0 g, 157,6 mmol) trong 50 mL DMF ở nhiệt độ 105°C trong 2 ngày. Dung dịch phản ứng được hấp thụ lên 40 g silicagel, nạp vào cột silicagel, và giải hấp bằng 30% etyl axetat trong hexan, để thu được 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin (2,0 g, hiệu suất 29,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 326 (M+H)⁺.

Bước 7. Điều chế 3,5-Diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin



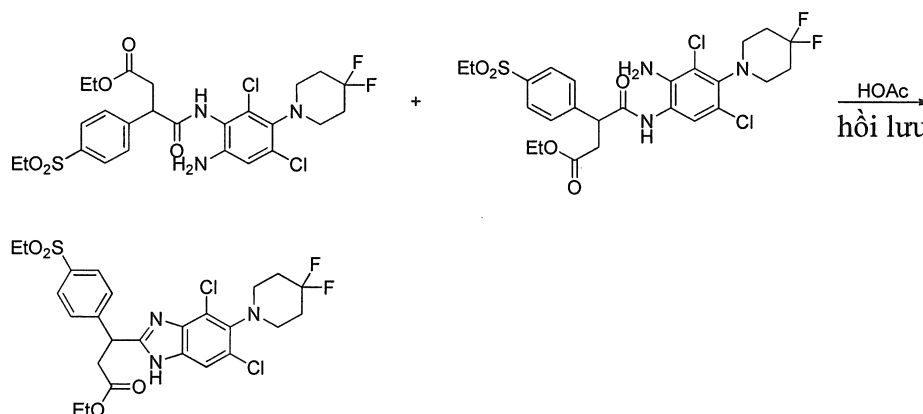
Bổ sung bột sắt (1,0 g, 18,0 mmol) và NH_4Cl (1,0 g, 18,5 mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin (2,0 g, 6,1 mmol) trong 120 mL metanol và 30 mL nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng. Cô dịch lọc, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng etyl axetat, để thu được 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl) benzen-1,2-diamin (0,6 g, hiệu suất 33,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (LCMS (M+1): 296).

Bước 8. Điều chế etyl 4-((2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat



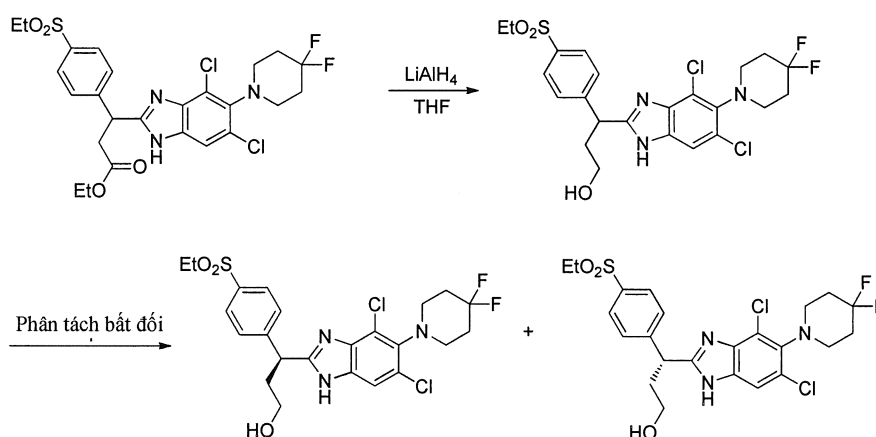
Bổ sung EDCI (410 mg, 2,15 mmol), HOBt (327 mg, 2,15 mmol) và DIPEA (554 mg, 4,30 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (450 mg, 1,43 mmol) và axit 4-etoxy-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoic (424 mg, 1,43 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch được hấp thụ lên 5 g silicagel, và nạp lên cột silicagel. Giải hấp cột bằng 45% etyl axetat trong hexan để thu được hỗn hợp chứa etyl 4-((2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((6-amino-2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat (385 mg, hiệu suất 45,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 592$ (M+H)⁺.

Bước 9. Điều chế etyl 3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanoat



Xử lý hỗn hợp chứa ethyl 4-((6-amino-2,4-dichloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat and ethyl 4-((2-amino-3,5-dichloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat (385 mg) thu được từ bước trước bằng 15 mL axit axetic bằng ở 80°C trong hai giờ. Cô hỗn hợp, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% ethyl axetat trong hexan, để thu được ethyl 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoat (230 mg, hiệu suất 61,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): 574 (M+H)⁺

Bước 10. Điều chế (S)-3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol và (R)-3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol



Bổ sung LiAlH₄ (20 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoat (300 mg, 0,52 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung 5,0 mL nước,

lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/ethyl axetat để thu được 3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol (200 mg).

Hợp chất này được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động: Hexan/EtOH/DEA=70/30/0,1 (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH/THỂ TÍCH); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút). Thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, 89 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 532 (M+H)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 7,640 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): 7,90 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, 8,0 Hz, 2H), 4,68 (t, 8,0 Hz, 1H), 3,76 (t, 8,0 Hz, 2H), 3,71(m, 4H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,10-2,10 (m, 4H), 1,23-1,19 (t, 8,0 Hz, 3 H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

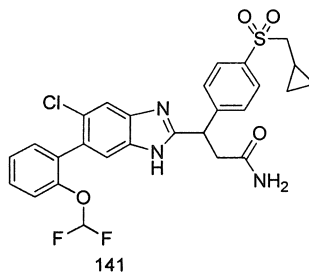
MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 9,398 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,90 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, 8,0 Hz, 2H), 4,68 (t, 8,0 Hz, 1H), 3,76 (t, 8,0 Hz, 2H), 3,71(m, 4H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,10-2,10 (m, 4H), 1,23-1,19 (t, 8,0 Hz, 3 H).

Ví dụ 141

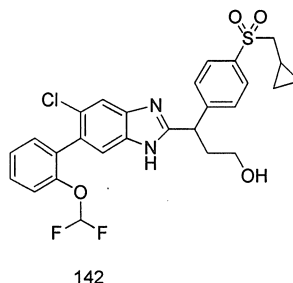
Điều chế 3-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp giống như phương pháp điều chế hỗn hợp raxemic nêu trong ví dụ 152 và 153. MS (+) ES: 560 (M+H)⁺.

Ví dụ 142

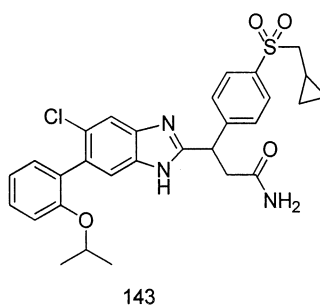
Điều chế 3-(5-chloro-6-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp giống như phương pháp điều chế hỗn hợp raxemic nêu trong các ví dụ 155 và 156. MS (+) ES: 547 (M+H)⁺.

Ví dụ 143

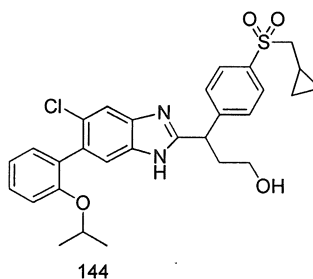
Điều chế 3-(5-chloro-6-(2-isopropoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propanamit



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp giống như phương pháp điều chế hỗn hợp raxemic nêu trong các ví dụ 148 và 149. MS (+) ES: 552 (M+H)⁺.

Ví dụ 144

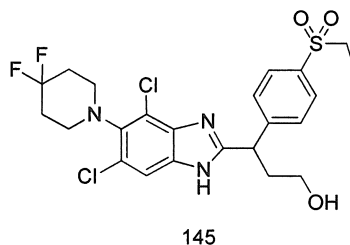
Điều chế 3-(5-chloro-6-(2-isopropoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol



Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp giống như phương pháp điều chế hỗn hợp raxemic nêu trong các ví dụ 150 và 151. MS (+) ES: 539 (M+H)⁺.

Ví dụ 145

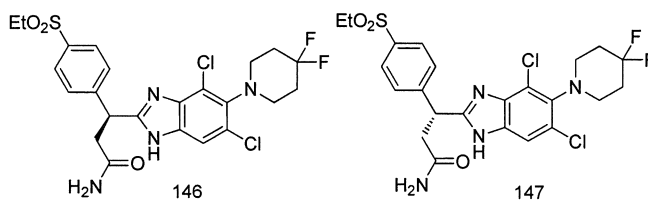
Điều chế 3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propan-1-ol

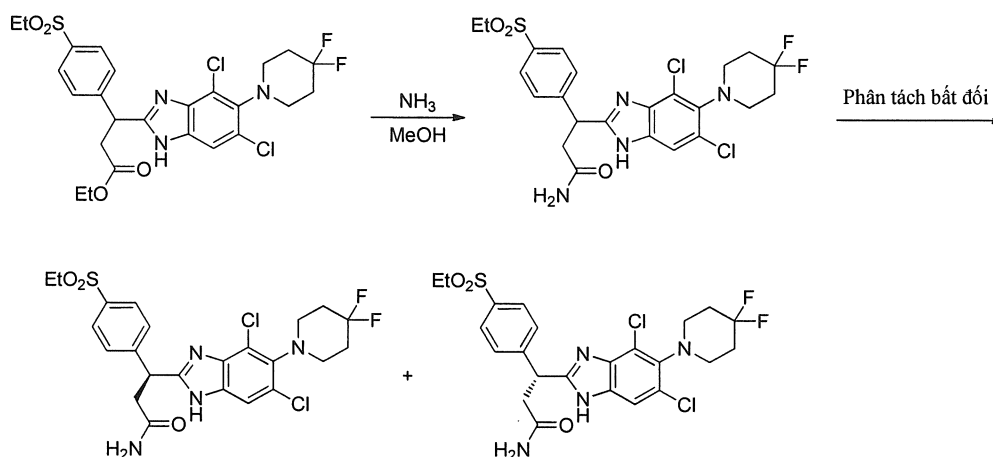


Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp giống như phương pháp điều chế hỗn hợp raxemic nêu trong ví dụ 139 và 140. MS (+) ES: 532 (M+H)⁺.

Ví dụ 146 và 147

Điều chế (*S*)-3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit và (*R*)-3-(4,6-diclo-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit





Bổ sung NH_3 (7,7 mL, 7N trong metanol, 53,9 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanoat (310 mg, 0,54 mmol) trong metanol (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/etyl axetat để thu được 3-(4,6-dichloro-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanamit (300 mg).

Hợp chất được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động: 100% metanol; tốc độ dòng: 1,0 mL/phút). Thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (140 mg, 135 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 545 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 9,537 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,84 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,14 (t, 8,0Hz, 1H), 3,74-3,68 (dd, 8,0 Hz, 1H), 3,2-3,22 (m, 4H), 3,15-3,09 (q, 2H), 3,09-3,03 (dd, 8,0 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 4H), 1,31-1,27 (t, 8,0Hz, 3 H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

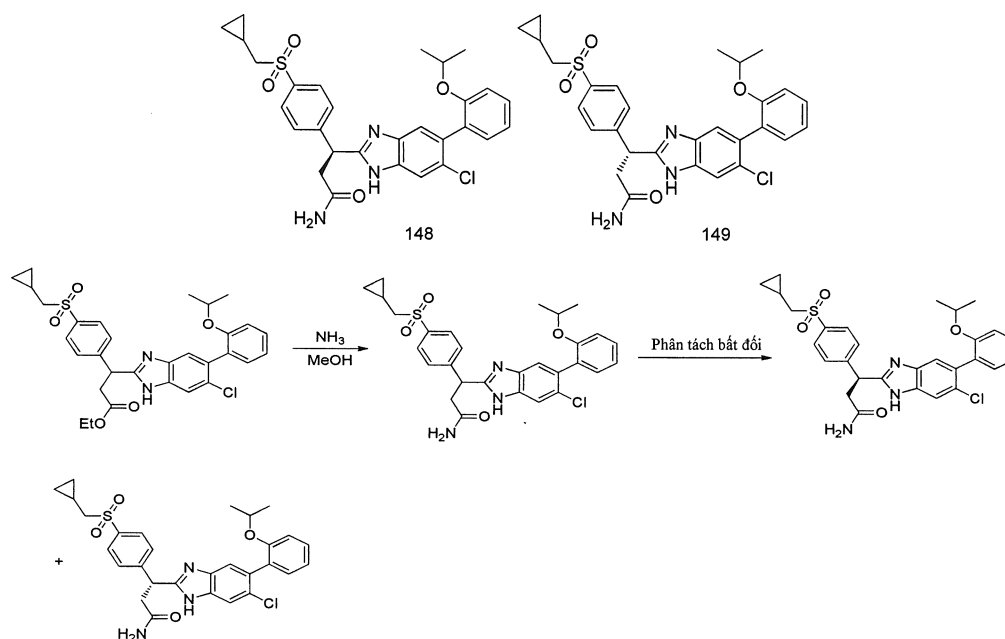
MS (+) ES: 545 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 11,851 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,84 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,14 (t, 8,0 Hz, 1H), 3,74-3,68 (dd, 8,0 Hz, 1H), 3,2-3,22 (m, 4H), 3,15-3,09 (q, 2H), 3,09-3,03 (dd, 8,0 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 4H), 1,31-1,27 (t, 8,0Hz, 3 H).

Ví dụ 148 và 149

Điều chế (*S*)-3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit và (*R*)-3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit



Bổ sung NH_3 (4,1 mL, 7N trong metanol, 29,2 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (340 mg, 0,59 mmol) trong metanol (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (220 mg).

Hợp chất được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. $\times$ 15 cm L; pha động: 100% metanol; tốc độ

dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit (97 mg, 87mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 552 (M+H)⁺

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 5,617 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=70:30 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,92 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,65 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,51-7,49 (s, 1H), 7,35-7,31 (t, 8,0Hz, 1H), 7,28(s, 1H), 7,16-7,14 (d, 8,0Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, 8,0Hz, 1H), 7,00-6,96 (d, 8,0Hz, 1H), 4,95-4,91 (t, 8,0Hz, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,39-3,34 (dd, 8,0Hz, 1H), 3,13-3,11(d, 8,0Hz, 2H), 3,12-3,06 (dd, 8,0Hz, 1H), 1,16-1,15(d, 4,0Hz, 6H), 0,93-0,91(m, 1H), 0,51-0,49(d, 8,0Hz, 2H), 0,13-0,11 (d, 8,0Hz, 2H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

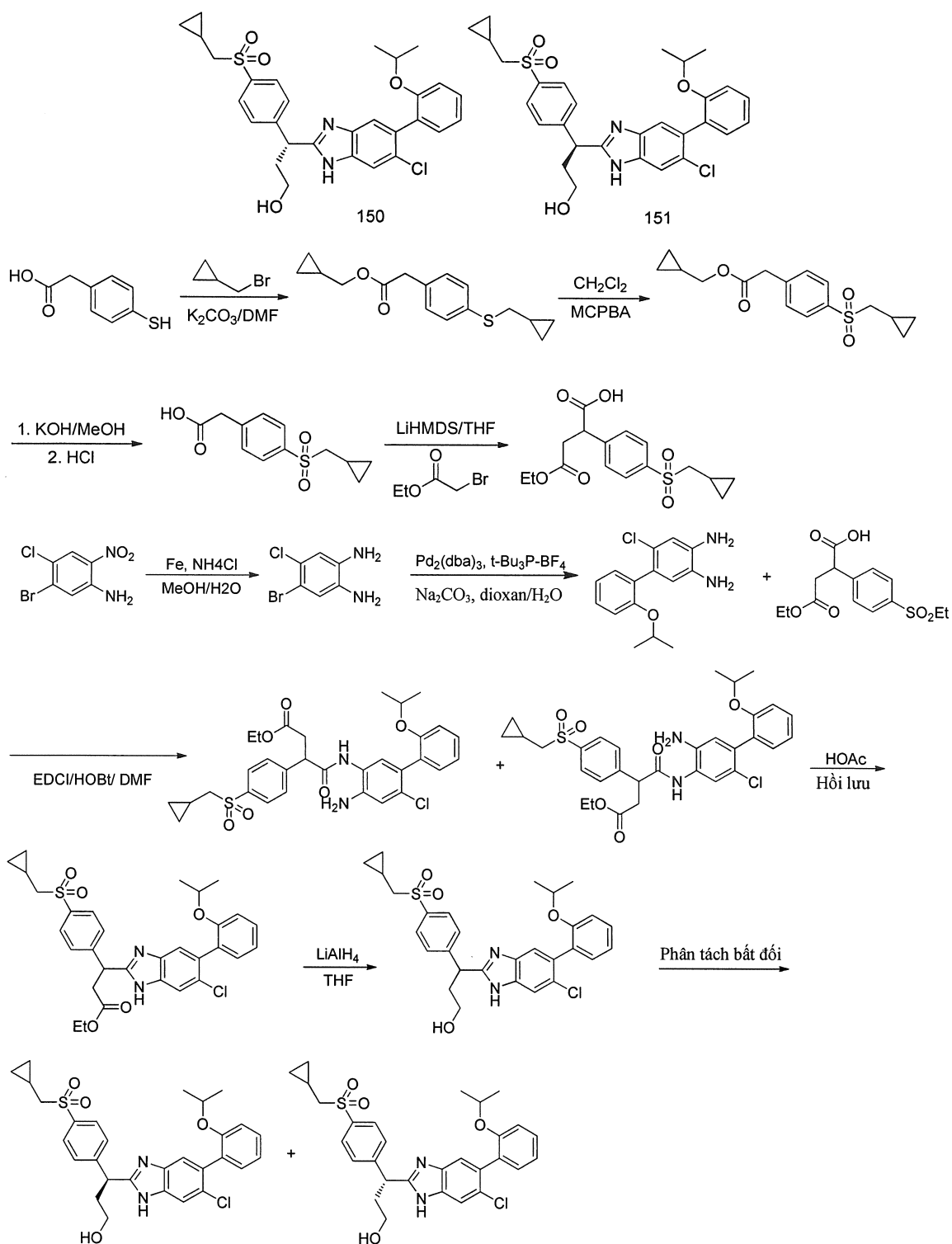
MS (+) ES: 552 (M+H)⁺

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 15,283 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: etanol/hexan=70:30 (thể tích/thể tích);

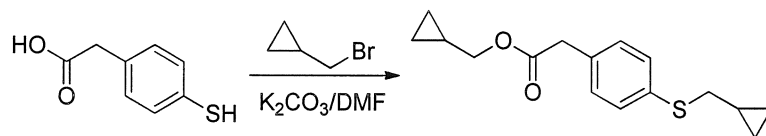
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,92 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,65 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,51-7,49 (s, 1H), 7,35-7,31 (t, 8,0Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16-7,14 (d, 8,0Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, 8,0Hz, 1H), 7,00-6,96 (d, 8,0Hz, 1H), 4,95-4,91 (t, 8,0Hz, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,39-3,34 (dd, 8,0Hz, 1H), 3,13-3,11(d, 8,0Hz, 2H), 3,12-3,06 (dd, 8,0Hz, 1H), 1,16-1,15(d, 4,0Hz, 6H), 0,93-0,91(m, 1H), 0,51-0,49(d, 8,0Hz, 2H), 0,13-0,11 (d, 8,0Hz, 2H).

Ví dụ 150 và 151

Điều chế (*R*)-3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol và (*S*)-3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol

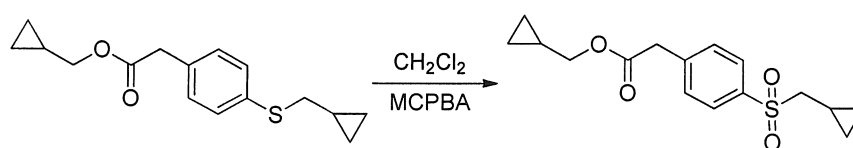


Bước 1: Điều chế cyclopropylmetyl 2-(4-(cyclopropylmetylthio) phenyl)axetat



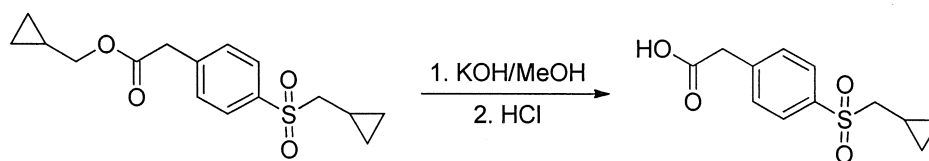
Bổ sung kali cacbonat (25,0 g, 181,2 mmol) và cyclopropylmetyl bromua (20 g, 148,1 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-mercaptophenyl)axetic (10 g, 59,4 mmol) trong DMF (100 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 25% etyl axetat trong hexan, để thu được cyclopropylmetyl 2-(4-(cyclopropylmetylthio)phenyl)axetat (15,0 g, hiệu suất 91,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Điều chế cyclopropylmetyl 2-(4-(cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat



Bổ sung MCPBA (23,4 g, 135,6 mmol) vào dung dịch chứa cyclopropylmetyl 2-(4-(cyclopropylmetylthio)phenyl)axetat (15,0 g, 54,3 mmol) trong diclometan (200 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Hỗn hợp được phân bố giữa diclometan và natri thiosulfat bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N và dung dịch nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% etyl axetat trong hexan, để thu được cyclopropylmetyl 2-(4-(cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat (12 g, hiệu suất 71,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

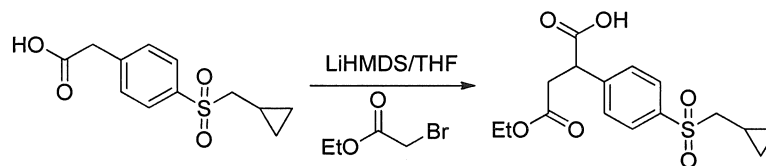
Bước 3: Điều chế axit 2-(4-(cyclopentylmetyl sufonyl)phenyl)axetic



Bổ sung vào bình đáy tròn có dung tích 250ml, cyclopropylmetyl 2-(4-(cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat (15,0 g, 48,6 mmol) và metanol (100 mL). Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước (3,8 g, 95,0 mmol trong 100 ml nước). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong 12 giờ. Làm bay hơi các chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa cạn bằng 1N HCl đến pH 3,0 và chiết bằng etyl axetat (100 ml×3). Tách lớp hữu cơ và thu gom, rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được

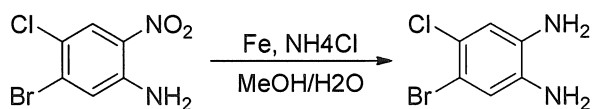
hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (9,0 g, 72,7%), MS (+) ES: 255 (M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế axit 2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-etoxy-4-oxobutanoic



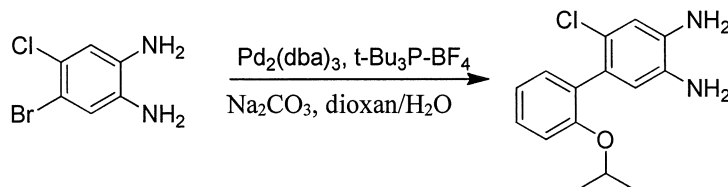
Bổ sung LiHMDS (1M trong THF, 8,4 mL) vào axit 2-(4-((cyclopentylmetyl)sufonyl)phenyl)axetic (1,0g, 3,9mmol) trong THF (30mL) ở -78°C. Sau 15 phút, bổ sung etyl 2-bromoaxetat (1,0 g, 5,9 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1,0 giờ, sau đó bổ sung dung dịch HCl 0,1N để điều chỉnh pH đến 3~4. Chiết bằng EtOAc ba lần, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô. Tinh chế cặn bằng cột silicagel với hệ giải hấp A để thu được dầu màu vàng 0,8 g, MS (ESI): 341 (M+H)⁺.

Bước 5. Điều chế 4-bromo-5-clobenzen-1,2-diamin



Bổ sung bột sắt (6,0 g, 107,4 mmol) và NH₄Cl (5,7 g, 106,5 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-2-nitroanilin (9,0 g, 35,8 mmol) trong 250 mL metanol và 60 mL nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng etyl axetat, để thu được 4-bromo-5-clobenzen-1,2-diamin (6,0 g, hiệu suất 75,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

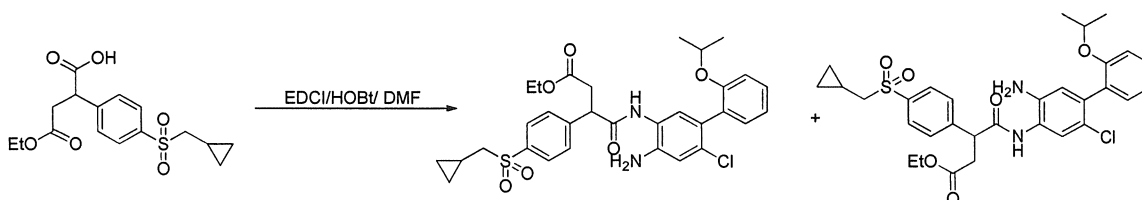
Bước 6. Điều chế 6-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-3,4-diamin



Loại khí hỗn hợp chứa 4-bromo-5-clobenzen-1,2-diamin (1,1 g, 5,0 mmol), axit (2-isopropoxyphenyl)boronic (1,1 g, 6,1 mmol), tris-(dibenzylideneaxeton) dipaladi(0) (454 mg), tri(tert-butyl)phosphoni tetrafloboronat (288 mg) và natri cacbonat (1,8 g, 14,5 mmol) trong 1,4-dioxan (100 ml) và nước (10 mL), gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tái cạn trực tiếp

lên hộp chất rắn ISCO và tinh chế nhanh bằng hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng với lượng 1,1 g (hiệu suất 80%), MS (+) ES: 277 (M+H)⁺.

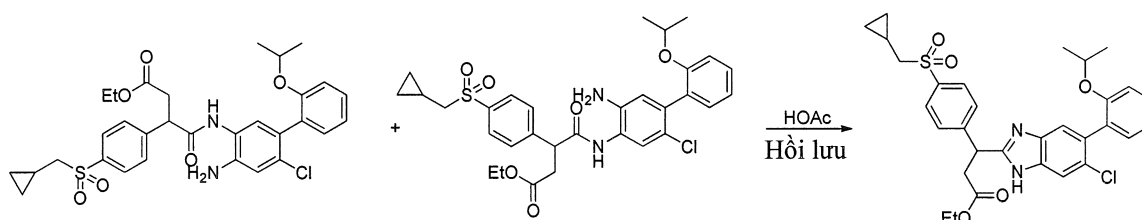
Bước 7. Điều chế etyl 4-((4-amino-6-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((5-amino-2-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat



Bổ sung EDCI (674 mg, 3,53 mmol), HOBt (537 mg, 3,53 mmol) và DIPEA (455 mg, 3,53 mmol) vào dung dịch chứa 6-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-3,4-diamin (600 mg, 1,76 mmol) và axit 2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-etoxy-4-oxobutanoic (585 mg, 2,11 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch này được hấp thụ lên 5g silicagel, và nạp lên cột silicagel. Giải hấp cột bằng 45% etyl axetat trong hexan để thu được hỗn hợp chứa

etyl 4-((4-amino-6-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((5-amino-2-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat (750 mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 599 (M+H)⁺.

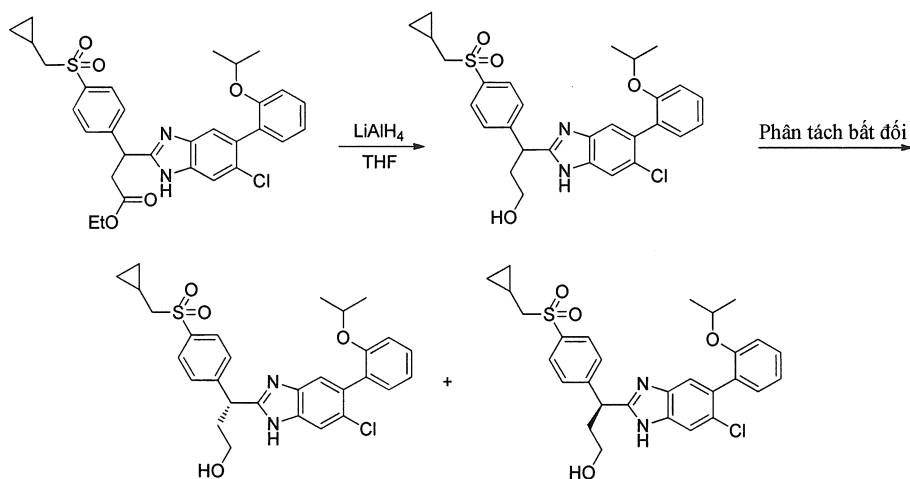
Bước 8. Điều chế etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat



Xử lý hỗn hợp chứa etyl 4-((4-amino-6-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((5-amino-

2-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat (800 mg) bằng 15 mL axit axetic bằng ở nhiệt độ 80°C trong hai giờ. Cô hỗn hợp, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% etyl axetat trong hexan, thu được etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (700 mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): 581(M+H)⁺.

Bước 9. Điều chế (*R*)-3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol và (*S*)-3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol



Bổ sung LiAlH₄ (29 mg, 0,76 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (440 mg, 0,76 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung 5,0 mL nước, lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/etyl axetat để thu được 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol (400 mg).

Sản phẩm thô được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động: etanol/hexan=6:4 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (183 mg, 165mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 539 (M+H)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 6,938 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: ethanol/hexan=40:60 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,90 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,67 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,62 (s, 0,5 H), 7,49 (s, 0,5 H), 4,59 (t, 8,0Hz, 1 H), 4,38 (dd, 8,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,27-4,11 (m, 1 H), 3,44-3,28 (m, 4 H), 3,20 (q, 8,0Hz, 2 H), 2,24-2,01 (m, 4H), 1,21 (t, 8,0Hz, 3 H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

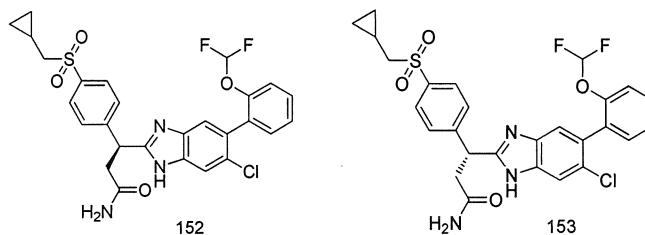
MS (+) ES: 539 (M+H)⁺;

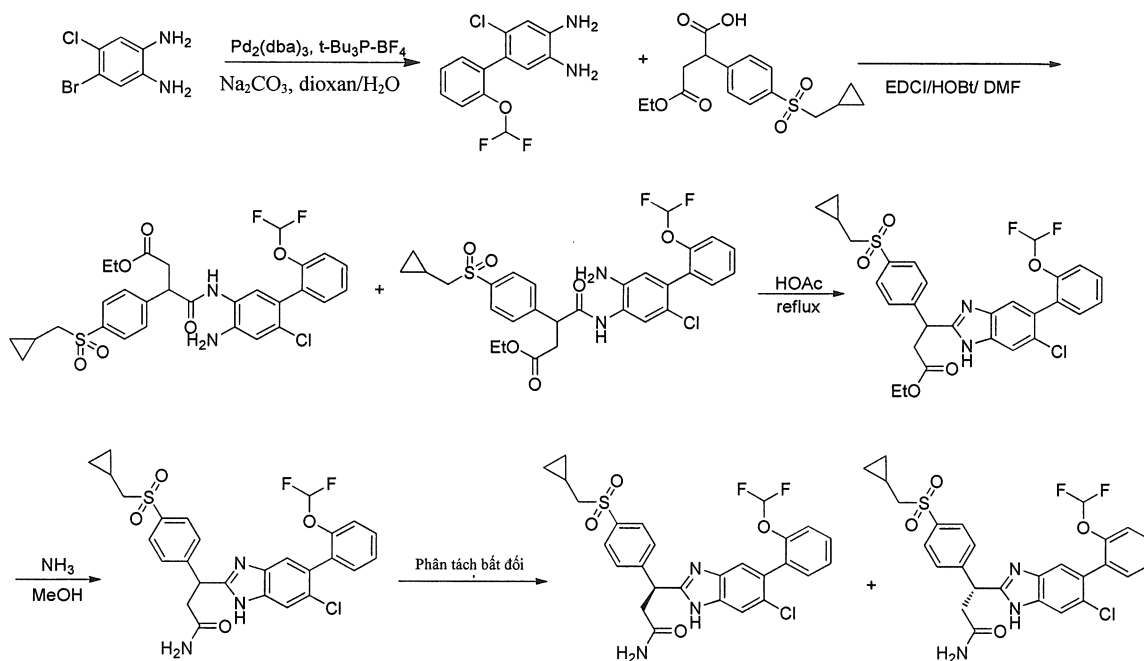
Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 11,098 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm,5um; pha động: ethanol/hexan=40:60 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,90 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,67 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,62 (s, 0,5 H), 7,49 (s, 0,5 H), 4,59 (t, 8,0Hz, 1 H), 4,38 (dd, 8,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,27-4,11 (m, 1 H), 3,44-3,28 (m, 4 H), 3,20 (q, 8,0Hz, 2 H), 2,24-2,01 (m, 4H), 1,21 (t, 8,0Hz, 3 H).

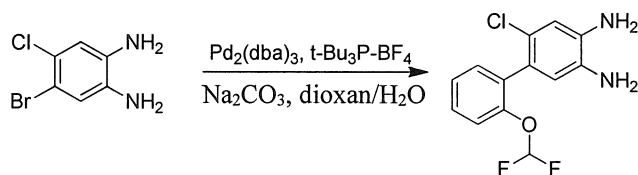
Ví dụ 152 và 153

Điều chế (*S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit và (*R*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit



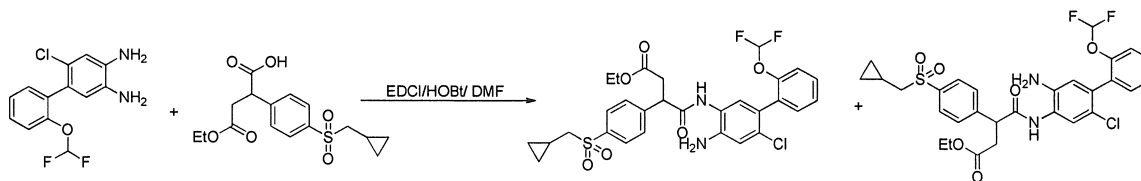


Bước 1. Điều chế 6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3,4-diamin



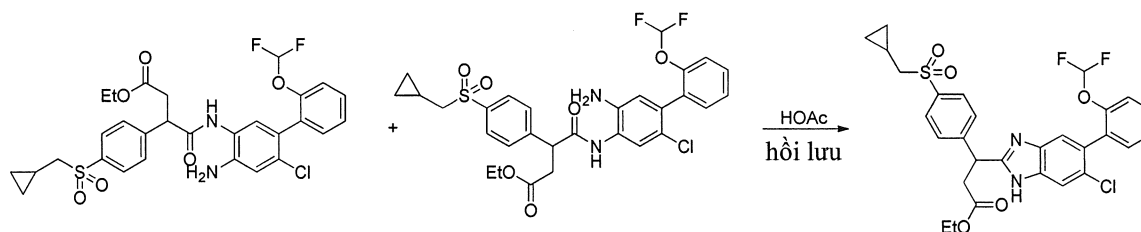
Loại khí hỗn hợp chứa 4-bromo-5-clobenzen-1,2-diamin (1,5 g, 6,78 mmol), 2-(2-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,2 g, 8,15 mmol), tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (620 mg), tri(tert-butyl) phosphoni tetrafloboronat (393 mg) và natri cacbonat (1,7 g, 13,7 mmol) trong 1,4-dioxan (50 ml) và nước (10 mL), gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Loại bỏ các dung môi dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tải cặn trực tiếp lên hộp chất rắn ISCO và tinh chế nhanh bằng hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm chất rắn màu trắng 1,0 g (51,9% hiệu suất), MS (+) ES: 285 (M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế etyl 4-((4-amino-6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((5-amino-2-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat



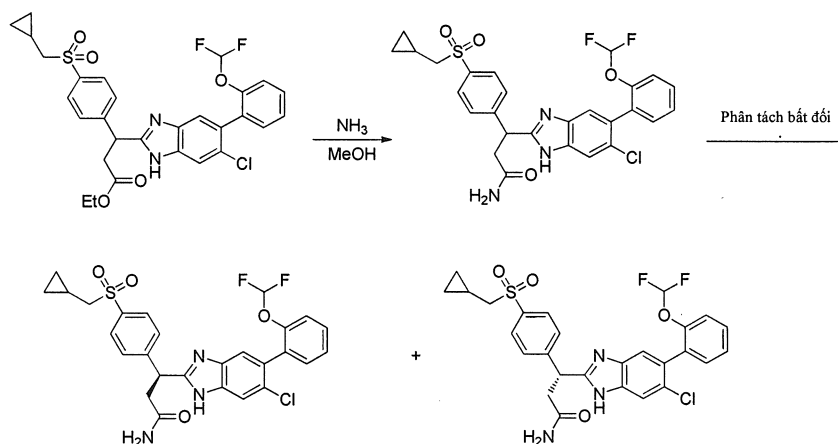
Bổ sung EDCI (560 mg, 2,93 mmol), HOBt (447 mg, 2,93 mmol) và DIPEA (380 mg, 2,94 mmol) vào dung dịch chứa 6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3,4-diamin (543 mg, 1,9 mmol) và axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-etoxy-4-oxobutanoic (500 mg, 1,47 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch được hấp thụ lên 5g silica gel, và nạp lên cột silicagel. Giải hấp cột bằng 45% etyl axetat trong hexan để thu được hỗn hợp chứa etyl 4-((4-amino-6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((5-amino-2-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((xyclopropylmetyl) sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat (600 mg, hiệu suất 62,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 607 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế etyl 3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat



Xử lý hỗn hợp chứa etyl 4-((4-amino-6-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat và etyl 4-((5-amino-2-clo-2'-(diflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-4-oxobutanoat (800 mg) bằng 15 mL axit axetic bằng ở nhiệt độ 80°C trong hai giờ. Cô hỗn hợp, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% etyl axetat trong hexan, thu được etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl) phenyl)propanoat (600 mg, hiệu suất 77,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): 589(M+H)⁺.

Bước 4. Điều chế ethyl (S)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit và (R)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit



Bổ sung NH₃ (4,8 mL, 7N trong metanol, 33,9 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (400 mg, 0,68 mmol) trong metanol (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/ethyl axetat để thu được 3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanamit (177 mg).

Hợp chất được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động : 100% metanol; tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (67 mg, 60mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 560 (M+H)⁺.

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 3,919 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5um; pha động: etanol/hexan=80:20 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,92 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,51-7,49 (s, 1H), 7,65 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,28-7,26 (d, 8,0Hz, 1H), 6,86 (d, 8,0Hz, 1H), 4,96-4,92 (t, 8,0Hz, 1H), 3,41-3,35 (dd, 8,0Hz, 1H),

3,13-3,11 (d, 8,0Hz, 2H), 3,12-3,06 (dd, 8,0Hz, 1H), 0,93-0,91 (m, 1H), 0,52-0,50 (d, 8,0Hz, 2H), 0,13-0,11 (d, 8,0Hz, 2H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

MS (+) ES: 560 (M+H)⁺;

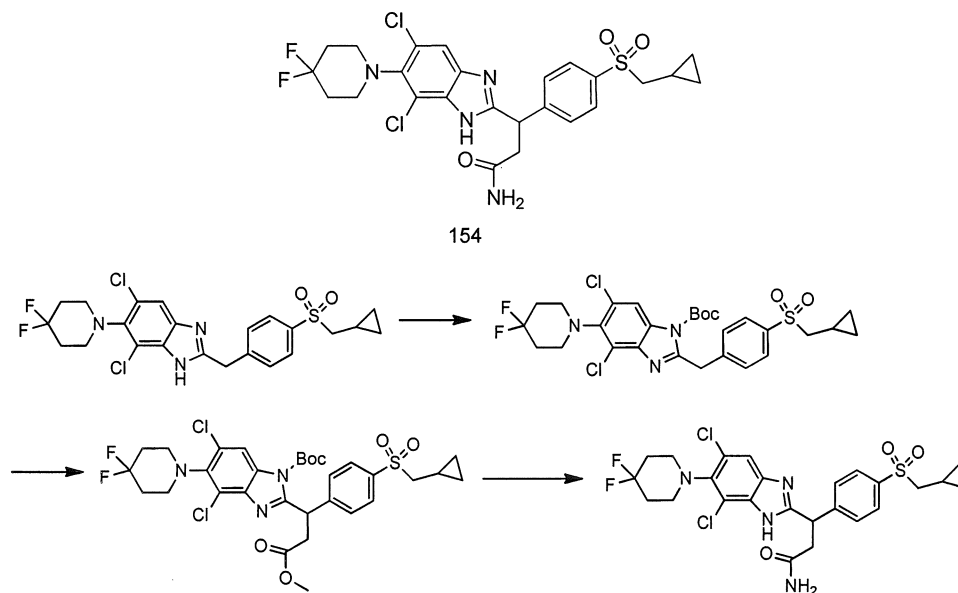
Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 8,942 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5um; pha động: etanol/hexan=80:20 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 mHz, CD₃OD): 7,92 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,51-7,49 (s, 1H), 7,65 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,28-7,26 (d, 8,0Hz, 1H), 6,86 (d, 8,0Hz, 1H), 4,96-4,92 (t, 8,0Hz, 1H), 3,41-3,35 (dd, 8,0Hz, 1H), 3,13-3,11 (d, 8,0Hz, 2H), 3,12-3,06 (dd, 8,0Hz, 1H), 0,93-0,91 (m, 1H), 0,52-0,50 (d, 8,0Hz, 2H), 0,13-0,11 (d, 8,0Hz, 2H).

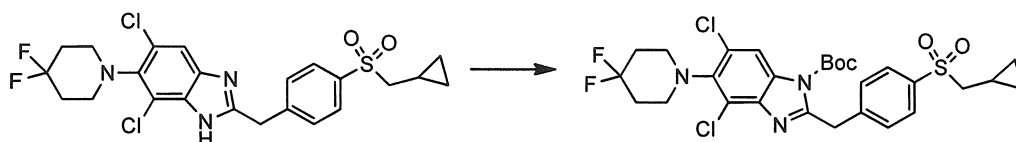
Ví dụ 154

Điều chế

3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propanamit



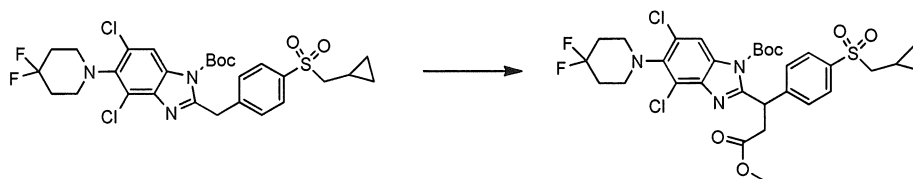
Bước 1. Điều chế tert-butyl 4,6-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat



Bổ sung Boc anhydrit (1,25 g, 9,77 mmol), DIEA (1,7 mL, 9,77mmol), và DMAP với lượng xúc tác vào dung dịch chứa 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-5,7-diclo-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3,35 g, 6,51 mmol) trong DCM (25 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi bổ sung, khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô dung dịch. Tinh chế cặn trên cột silicagel, giải hấp bằng 25% EtOAc trong DCM, để thu được hỗn hợp chứa hai chất đồng phân của sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (10,7 g, hiệu suất 90%).

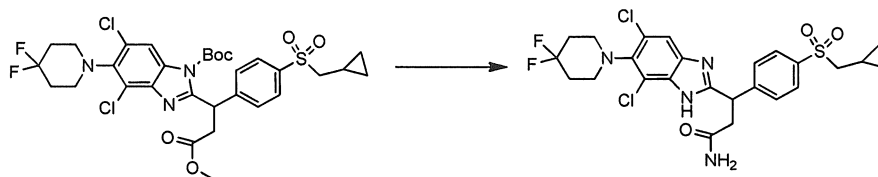
MS (+) ES: 614 (M+H)⁺.

Bước 2. Điều chế tert-butyl 4,6-diclo-2-(1-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-metoxi-3-oxopropyl)-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxylat



Bổ sung dung dịch lithi hexametyldisilyl amit (1M, 1 mL, 1 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-4,6-diclo-5-(4,4-difloperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxylat (465 mg, 0,76 mmol) trong THF khô (10 mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau đó khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30 phút, bổ sung methyl bromoethylacetat (233 mg, 1,52 mmol), và làm ấm từ từ dung dịch phản ứng đến nhiệt độ môi trường, và khuấy qua đêm. Xử lý dung dịch bằng EtOAc và nước. Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 25% EtOAc trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (511 mg, hiệu suất 98%). MS (+) ES: 686 (M+H)⁺.

Bước 3. Điều chế 3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propanamit



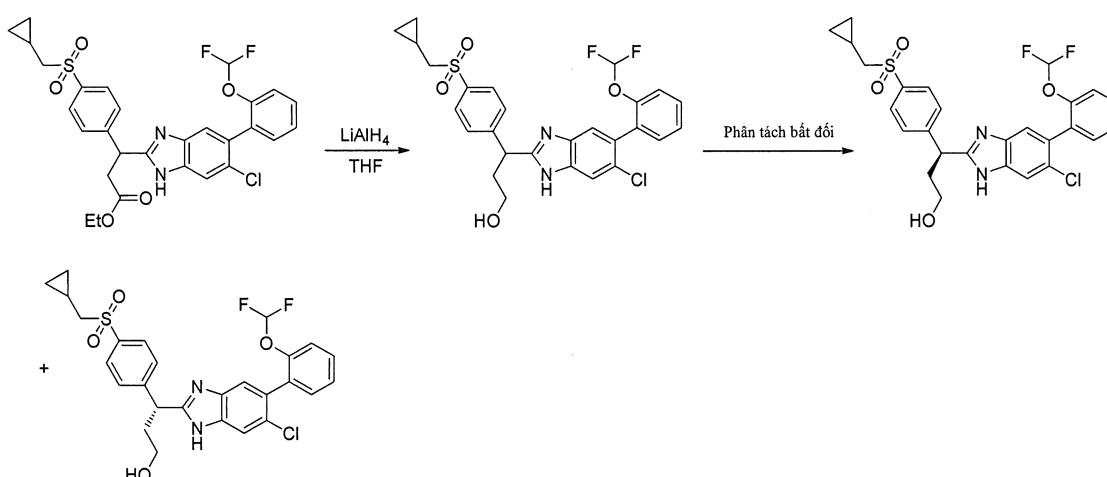
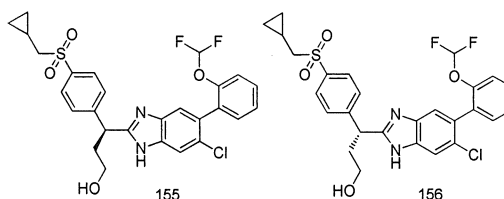
Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 4,6-diclo-2-(1-(4-(xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-metoxo-3-oxopropyl)-5-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxylat (1 g, 1,45 mmol) trong 20 mL metanol (chứa khoảng 7*N* amoniac) trong bình phản ứng đậy kín ở 80°C trong 10 giờ. Cô dung dịch và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng EtOAc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,65 g, hiệu suất 78%). MS (+) ES: 571 (M+H)⁺.

Ví dụ 155 và 156

Điều chế

(*S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxo)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol và

(*R*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxo)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol



Bổ sung LiAlH₄ (35 mg, 0,93 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(6-clo-5-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-

((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (550 mg, 0,93 mmol) trong THF (15 ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung 5,0 mL nước, lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh với hexan/ethyl axetat để thu được 3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol (250 mg).

Hợp chất được phân tách bất đối (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động: 100% Hexan/Etanol=80/20 (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 100 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS (+) ES: 547 (M+H)⁺;

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 6,374 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: CHIRALPAK IG 150*4,6mm, 5μm; pha động: etanol/hexan=20:80 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,94-7,92 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,67-7,65 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,84-6,47 (t, 1H), 4,71-4,67 (t, 8,0Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, 4,0Hz, 2H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 1H), 0,53-0,48 (q, 2H), 0,14-0,10 (q, 2H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

MS (+) ES: 547 (M+H)⁺;

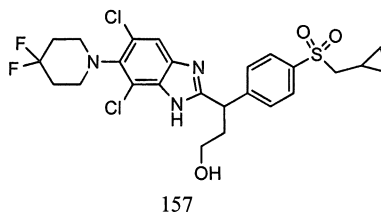
Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 7,719 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: CHIRALPAK IG 150*4,6 mm, 5 μm; pha động: etanol/hexan=20:80 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,94-7,92 (d, 8,0Hz, 2 H), 7,67-7,65 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,84-6,47 (t, 1H), 4,71-4,67 (t, 8,0Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, 4,0Hz, 2H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 1H), 0,53-0,48 (q, 2H), 0,14-0,10 (q, 2H).

Ví dụ 157

Điều chế

3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propan-1-ol

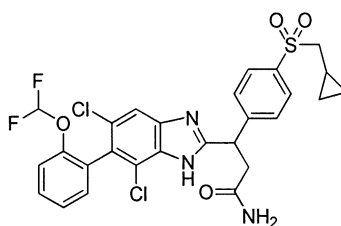


Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 139,140 (hỗn hợp racemic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (+) ES: 558 (M+H)⁺.

Ví dụ 158

Điều chế

3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propanamit

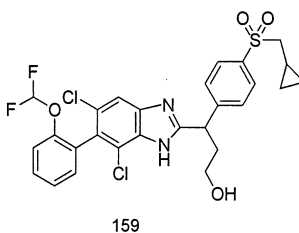


Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 148, 149 (hỗn hợp racemic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (+) ES: 594 (M+H)⁺.

Ví dụ 159

Điều chế

3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propan-1-ol

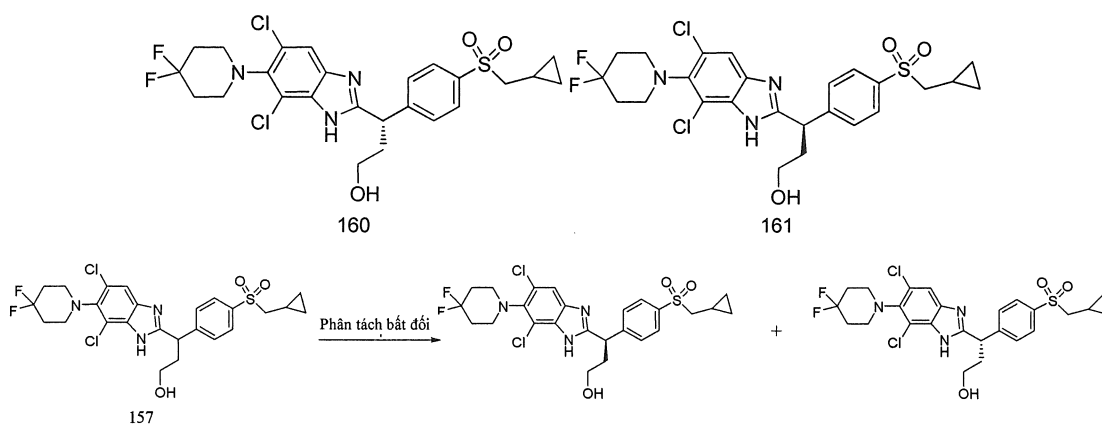


Hợp chất này được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 150,151 (hỗn hợp racemic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (+) ES: 581 (M+H)⁺.

Ví dụ 160 và 161

Điều chế

(*S*)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propan-1-ol (*R*)-3-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propan-1-ol



Hai hợp chất này được điều chế từ ví dụ 157 bằng cách phân tách bất đối. (các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động : 100% Hexan/Etanol=70/30 (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, 350 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS m/z (ESI): 557,9 [M+1];

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 7,378 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5μm; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,91 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 4H), 1,32-1,30 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,50 (q, 2H), 0,12 (q, 2H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

MS m/z (ESI): 557.9 [M+1];

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 8,738 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5um; pha động: ethanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

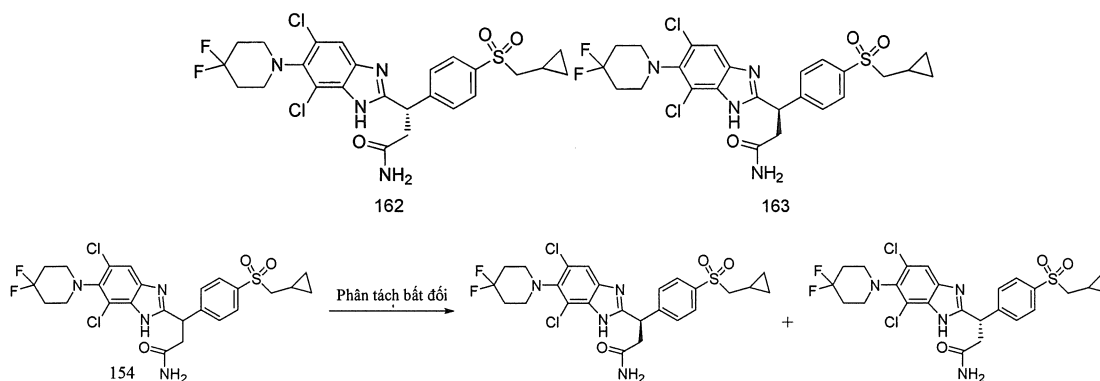
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,91 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 4H), 1,32-1,30 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,50 (q, 2H), 0,12 (q, 2H).

Ví dụ 162 và 163

Điều chế

(*S*)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propanamit

(*R*)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propanamit



Hai hợp chất này được điều chế từ ví dụ 154 bằng cách phân tách bất đối. (Các điều kiện phân tách: CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động: 100% Hexan/Etanol=45/55 (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, 250 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu ngắn hơn)

MS m/z (ESI): 571,0 [M+1];

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 8,193 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5um; pha động: ethanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,90 (d, 2H), 7,65-7,63 (m, 3H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 2H), 0,50 (q, 2H), 0,11 (q, 2H).

Hợp chất có cấu trúc đơn (thời gian lưu lâu hơn)

MS m/z (ESI): 571.0 $[\text{M}+1]$;

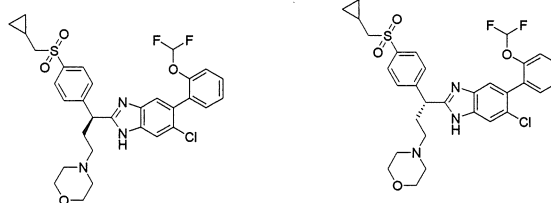
Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 10,536 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: OD Phenomenex Lux Xenluloza-1 150*4,6mm, 5 μm ; pha động: etanol/hexan=15:85 (thể tích/thể tích);

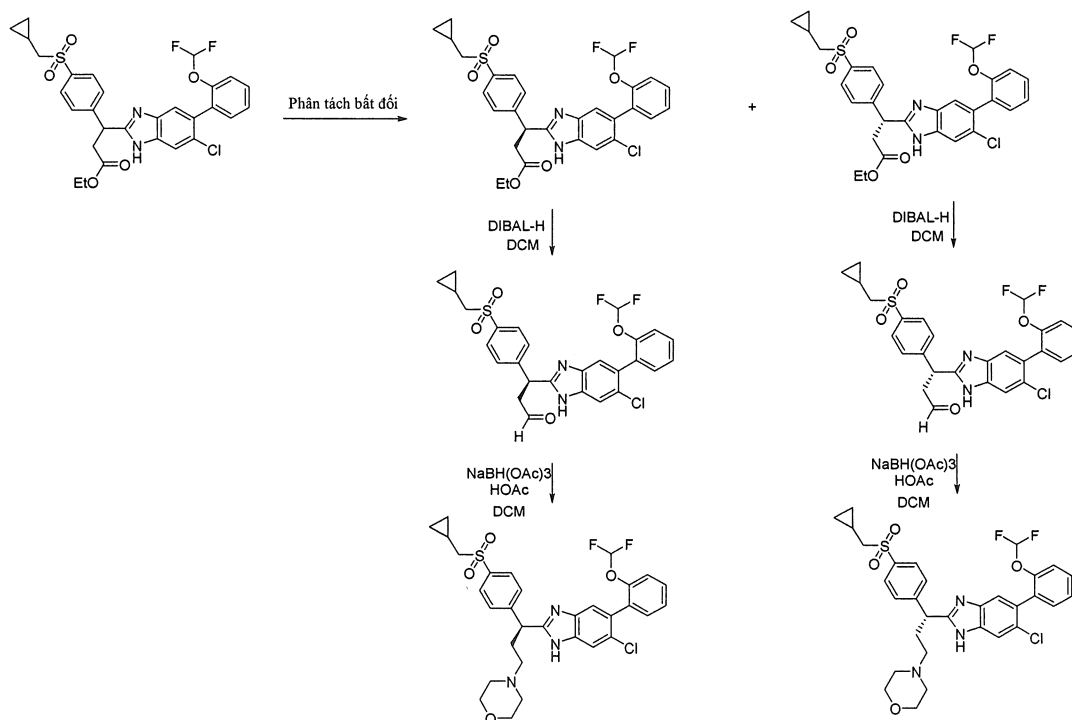
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,90 (d, 2H), 7,65-7,63 (m, 3H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 2H), 0,50 (q, 2H), 0,11 (q, 2H).

Ví dụ 164 và 165

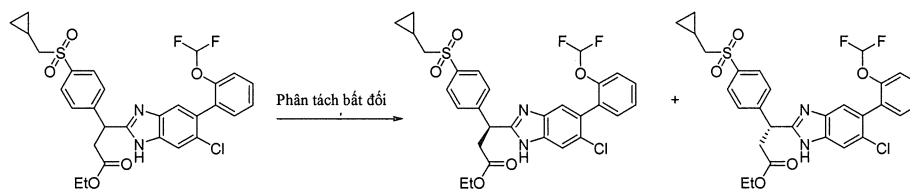
Điều chế

(*S*)-4-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin (*R*)-4-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin





Bước 1. Điều chế ethyl (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat



Hai hợp chất này được điều chế bằng cách phân tách bất đối. (Các điều kiện phân tách: CHIRALPAK IB-N(IBM5CD-VD005), 0,46 cm I.D. × 15 cm L; pha động: 100% Hexan/Etanol=80/20 (THỂ TÍCH/THỂ TÍCH); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), thu gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (690 mg, 490 mg).

Hợp chất có cấu trúc đơn Int-164A (thời gian lưu ngắn hơn)

MS *m/z* (ESI): 589,1 [*M*+1];

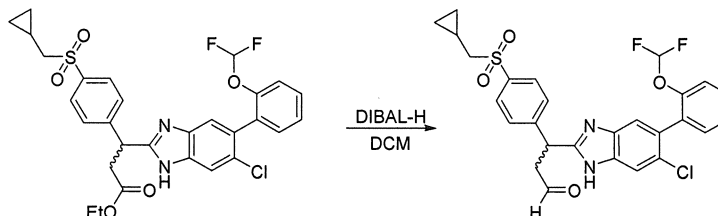
Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 11,508 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: CHIRALPAK IG150*4,6mm, 5μm; pha động: ethanol/hexan=20:80 (thể tích/thể tích);

Hợp chất có cấu trúc đơn Int-164B (thời gian lưu lâu hơn)

MS *m/z* (ESI): 589,1 [*M*+1];

Phân tích HPLC bất đối: thời gian lưu 17,164 phút, độ tinh khiết bất đối: 100% (cột sắc ký: CHIRALPAK IG150*4,6mm, 5um; pha động: etanol/hexan=20:80 (thể tích/thể tích)).

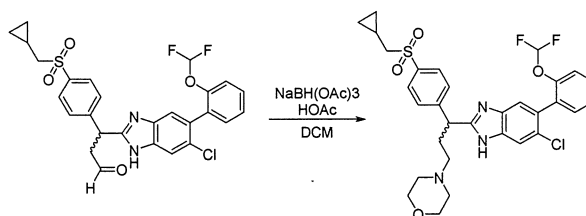
Bước 2(1). Điều chế (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanal



Hòa tan Ethyl (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (thời gian lưu ngắn hơn) (bước 1) (45 mg, 0,076 mmol) trong DCM (3,0 mL), bổ sung diisobutylaluminium hydrua (0,16 mL, 0,16 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút cho đến khi kết thúc. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (22 mg, 52%),

MS *m/z* (ESI): 543,0 [M-1].

Bước 3(1). Điều chế (*R* hoặc *S*)-4-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin

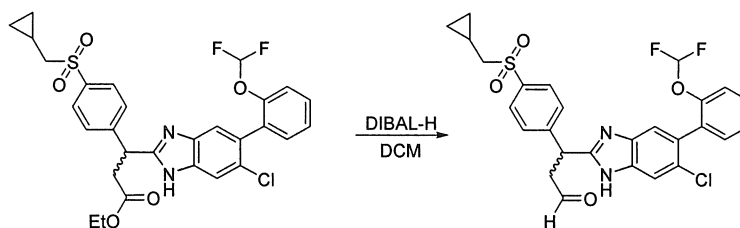


Hòa tan (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanal (bước 2(1)) (22 mg, 0,04 mmol) và Morpholin (17 mg, 0,20 mmol) trong DCM (5,0 mL), bổ sung axit axetic (14 mg, 0,24 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, bổ sung NaBH(OAc)₃ (25 mg, 0,12 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 60 phút cho đến khi kết thúc (Bộ kiểm tra LC-MS). Xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (7,3 mg, 29%).

MS *m/z* (ESI): 616,0 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,99 (d, 2 H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,60 (d, 2H), 0,19 (d, 2H).

Bước 2(2). Điều chế (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanal

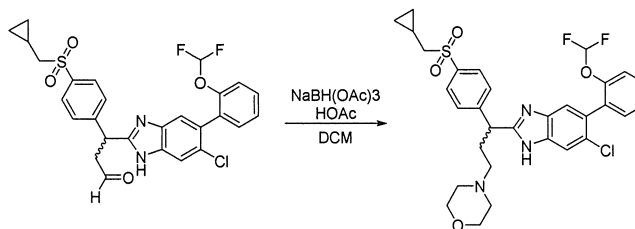


Hòa tan etyl (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoat (thời gian lưu lâu hơn) (ví dụ 164, bước 1) (100 mg, 0,17 mmol) trong DCM (10,0 mL), bổ sung diisobutylaluminium hydrua (1,0 mL, 0,1 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút cho đến khi kết thúc. Xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (50 mg, 54%).

MS m/z (ESI): 543,0 [$\text{M}-1$].

Bước 3(2). Điều chế

(*R* hoặc *S*)-4-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin



Hòa tan (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanal (bước 2(2)) (30 mg, 0,06 mmol) và Morpholin (48 mg, 0,55 mmol) trong DCM (10,0 mL), bổ sung axit axetic (33 mg, 0,55 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 mg, 0,33 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 60 phút cho đến khi kết thúc

(Bộ kiểm tra LC-MS). Xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (13.7 mg, 40%),

MS m/z (ESI): 616,0 $[M+1]$.

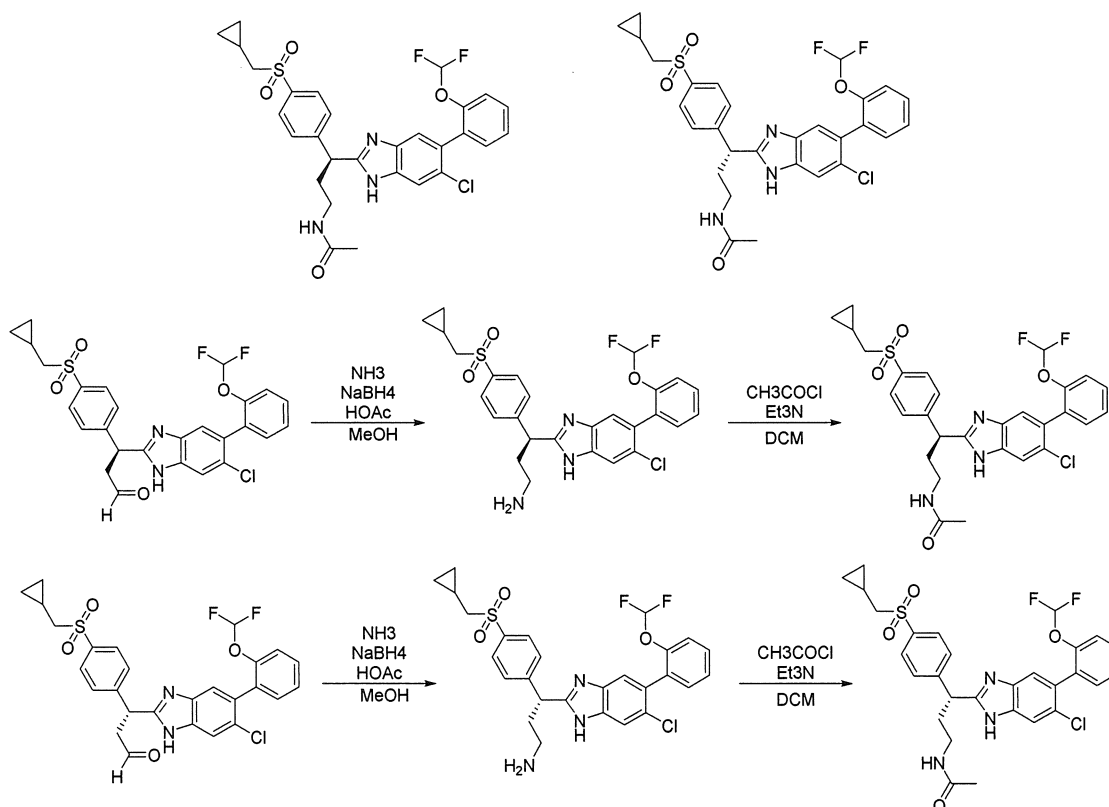
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,89 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,43 (d, 2 H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,60 (d, 2H), 0,19 (d, 2H).

Ví dụ 166, 167

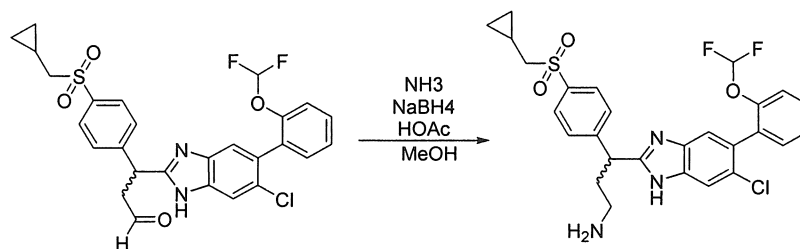
Điều chế

(*S*)-*N*-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)axetamit

(*R*)-*N*-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)axetamit



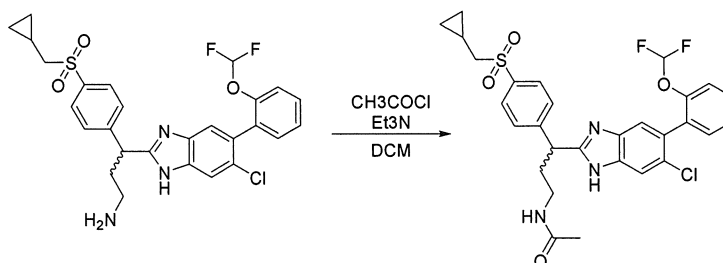
Bước 1(1) Điều chế (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-amin



Hòa tan (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanal (ví dụ 164, 165, bước 2(1)) (45 mg, 0,08 mmol) trong MeOH (3,0 mL), bổ sung axit axetic (50 mg, 0,83 mmol) và 7N NH₃ trong MeOH (1,2 mL, 8,4 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, bổ sung NaBH₄ (31 mg, 0,84 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 60 phút cho đến khi kết thúc (Bộ kiểm tra LC-MS). Xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (45 mg, 99%),

MS *m/z* (ESI): 546,1 [M+1].

Bước 2(1). Điều chế (*R* hoặc *S*)-*N*-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)axetamit



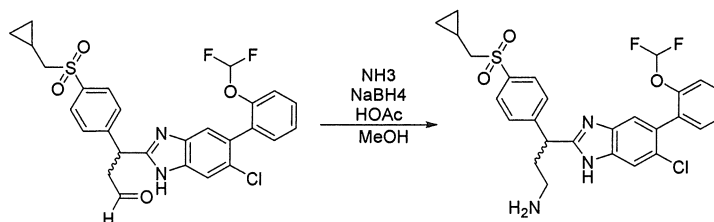
Hòa tan (*R* hoặc *S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-amin (45 mg, 0,083 mmol) trong DCM (2,0 mL), bổ sung axetyl clorua (8,0 mg, 0,1 mmol) tiếp đó bổ sung Et₃N (9,0 mg, 0,1 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (10,7mg, 22%).

MS *m/z* (ESI): 587,9 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,93 (d, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32(d, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,66 (d,

1H), 4,61 (s, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 0,97-0,91 (m, 1H), 0,50 (q, 2H), 0,11 (q, 2H).

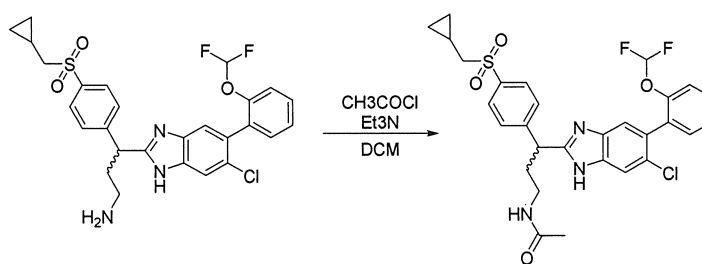
Bước 1(2). Điều chế (*R hoặc S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-amin



Hòa tan (*R hoặc S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanal (ví dụ 164, 165, bước 2(2)) (50 mg, 0,09 mmol) trong MeOH (5,0 mL), bổ sung axit axetic (55 mg, 0,92 mmol) và 7N NH₃ trong MeOH (1,3 mL, 9,2 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, bổ sung NaBH₄ (21 mg, 0,55 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 60 phút cho đến khi kết thúc (Bộ kiểm tra LC-MS). Xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh với hexan/etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng (45 mg, 90%),

MS m/z (ESI): 546,1 [M+1].

Bước 2(2). Điều chế (*R hoặc S*)-*N*-(3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)axetamit



Hòa tan (*R hoặc S*)-3-(6-clo-5-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-amin (40 mg, 0,073 mmol) trong DCM (5,0 mL), bổ sung axetyl clorua (7,0 mg, 0,09 mmol), tiếp đó bổ sung Et₃N (15 mg, 0,15 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, xử lý hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ HCl loãng và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế với hệ giải hấp C để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, 46%).

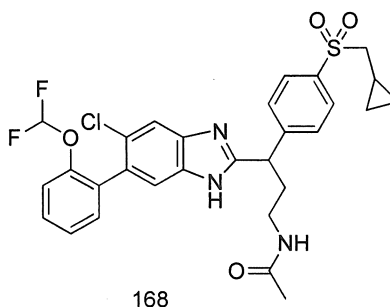
MS m/z (ESI): 587,9 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,93(d, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 0,97-0,91 (m, 1H), 0,50 (q, 2H), 0,11 (q, 2H).

Ví dụ 168

Điều chế

N-(3-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)axetamit

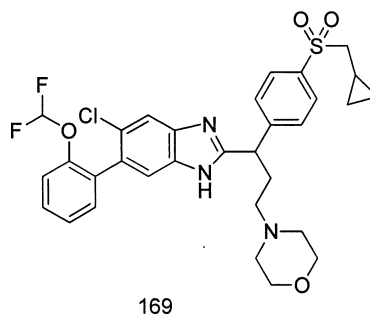


Hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 166, 167 từ nguyên liệu raxemic ban đầu tương ứng.

Ví dụ 169

Điều chế

4-(3-(5-clo-6-(2-(diflometoxy)phenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propyl)morpholin

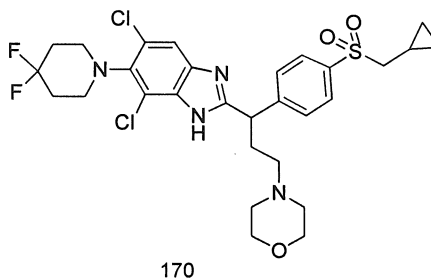


Hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 164,165 từ nguyên liệu raxemic ban đầu tương ứng.

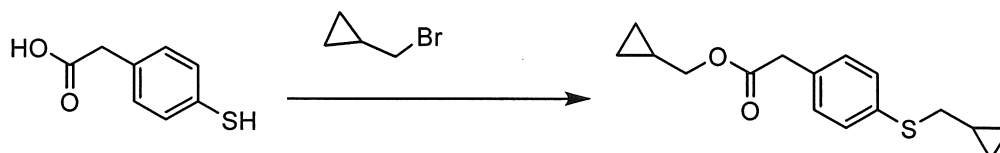
Ví dụ 170

Điều chế

4-(3-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)propyl)morpholin

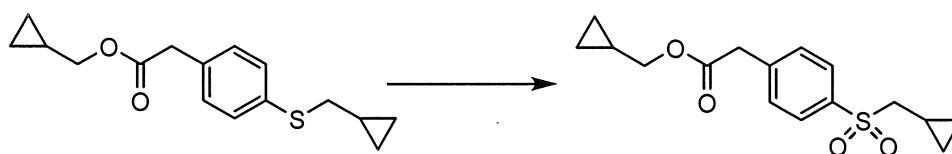


Bước 1, Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)phenyl)axetat



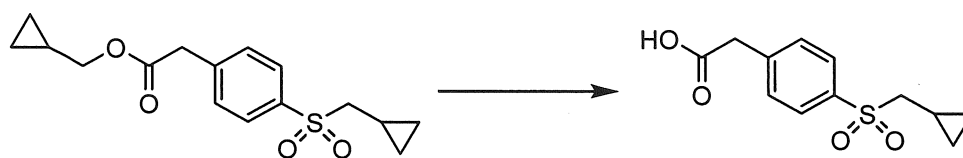
Bổ sung (bromometyl)xyclopropan (40,1G, 297,2 mmol) và xesi cacbonat (117 G, 356,7 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-mercaptophenyl)axetic (20 G, 118,9 mmol) trong DMF (200 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ một nửa dung môi. Sau đó xử lý bằng EtOAc và nước. Cô lớp hữu cơ, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 25% EtOAc trong hexan, để thu được xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)phenyl)axetat (26,5 G, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2 Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat



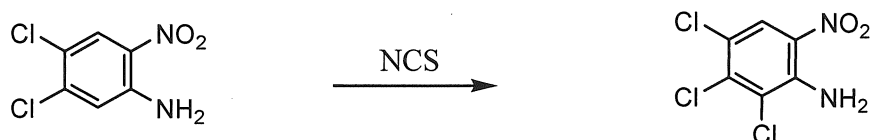
Bổ sung axit meta-cloperbenzoic (58 g, 337 mmol) vào dung dịch chứa xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)phenyl)axetat (31 g, 112,3 mmol) trong diclometan (200 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 10 giờ. Hỗn hợp được phân bố giữa DCM (1L) và dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa (1 L). Rửa lớp hữu cơ bằng 2N natri hydroxit (200 mL) và dung dịch nước muối. Cô lớp này, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 60% EtOAc trong hexan, để thu được xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetat (33,5 G, hiệu suất 96,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3 Điều chế axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetic



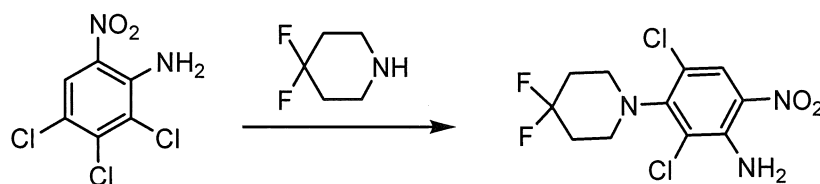
Khuấy hỗn hợp chứa xyclopropylmetyl 2-(4-((xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetat (32,6 G, 105,7 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (17,8 G, 423 mmol) trong 1,4-dioxan (200 mL) và nước (60 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 10 giờ. Axit hóa hỗn hợp bằng axit clohydric đậm đặc đến pH 5, và chiết bằng EtOAc (3 X 300 mL). Cô lớp hữu cơ thu gom được để thu được sản phẩm mong muốn, axit 2-(4-((xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)axetic (26,3 G, hiệu suất 98%), dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4 Điều chế 2,3,4-triclo-6-nitroanilin



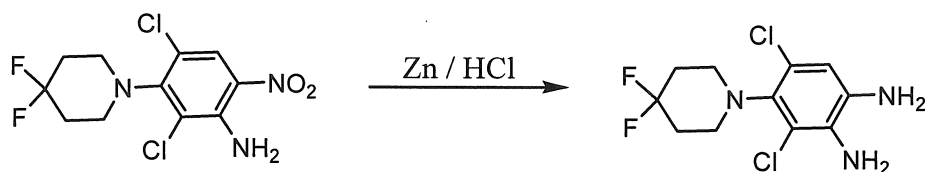
Gia nhiệt huyền phù chứa 4,5-diclo-2-nitrobenzenamin (30 G, 145 mmol), và NCS (24,2 G, 181,2 mmol) trong DMF (250 mL) đến 100°C trong hai giờ. Rót huyền phù này vào nước đá. Thu gom kết tủa màu vàng sáng, 2,3,4-triclo-6-nitrobenzenamin, bằng cách lọc, và làm khô qua đêm trong chân không cao. (34,2 G, hiệu suất 98%).

Bước 5 Điều chế 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitroanilin



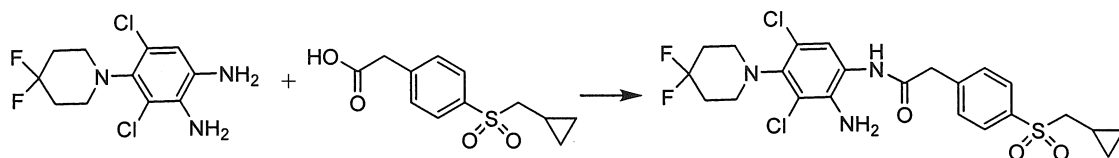
Bổ sung 4,4-diflopiperidin (3,8 G, 31,06 mmol) và DIEA (11,8 mL, 62,1 mmol) vào dung dịch chứa (2,3,4-triclo-6-nitrobenzenamin (5 G, 20,7 mmol) trong 30 mL DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong 2 ngày. TLC cho thấy hầu hết sản phẩm. Phần lớn DMF được loại bỏ trong chân không. Sau đó, nó được hấp thụ lên silicagel, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 30% EtOAc trong hexan, để thu được sản phẩm mong muốn, 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,72 G, hiệu suất 70%).

Bước 6 Điều chế 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin



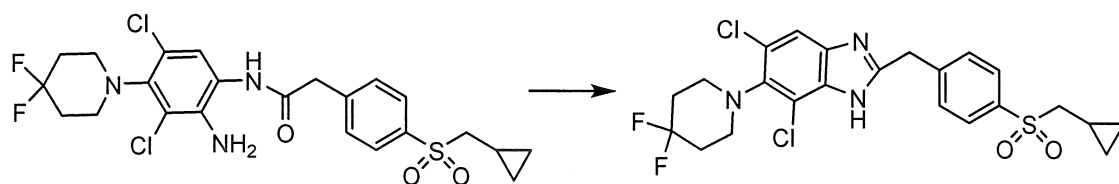
Bổ sung bột kẽm (7 G, 108 mmol) và HCl đậm đặc (2 mL) vào huyền phù chứa 2,4-diclo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-nitrobenzenamin (3,5 G, 10,8 mmol) trong THF (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp trực tiếp bằng EtOAc, để thu được 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,83 G, hiệu suất 57%).

Bước 7 Điều chế *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit



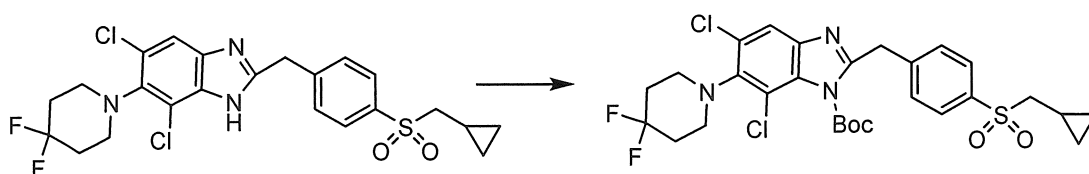
Bổ sung EDC (1,61 g, 8,40 mmol), HBTU (3,15 G, 8,40 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetic (1,71 g, 6,71 mmol) trong diclometan (20 mL), sau đó bổ sung 3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)benzen-1,2-diamin (1,65 G, 5,59 mmol). Sau khi bổ sung, khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong hai giờ. Dung dịch được hấp thụ lên silicagel và giải hấp bằng 50% etyl axetat trong hexan để thu được *N*-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit (2,9 G, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

Bước 8 Điều chế 5,7-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol



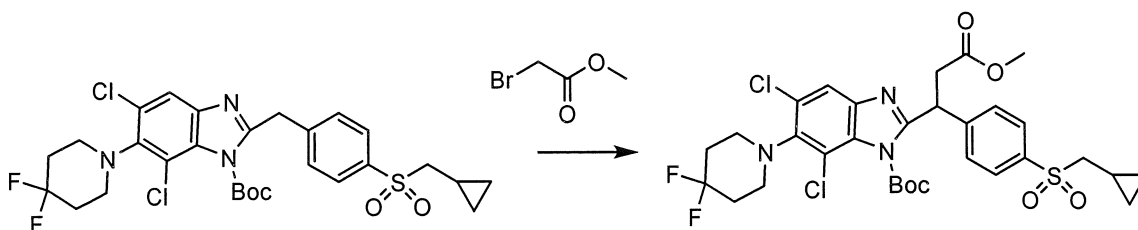
Xử lý N-(2-amino-3,5-diclo-4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl)-2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl) axetamit (2,9 G, 5,45 mmol) bằng axit axetic (20 mL), ở 80°C, trong hai giờ. Loại bỏ axit trong chân không cao. Trung hòa cạn bằng NaHCO₃ và hấp thụ lên silicagel. Tinh chế bằng 40% etyl axetat trong diclometan dưới dạng chất giải hấp để thu được 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol (2,3 G, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng sáng.

Bước 9 Điều chế tert-butyl 5,7-diclo-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)benzyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat



Bổ sung di-t-butyl-di-cacbonat (1,25 G, 9,77 mmol), N,N-Diisopropyletylamin (1,7 mL, 9,77 mmol), và DMAP với lượng xúc tác vào dung dịch chứa 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol (3,35 G, 6,51 mmol) trong diclometan (50 mL). Sau khi bổ sung, khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Cô dung dịch, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 50% etyl axetat trong diclometan, để thu được tert-butyl 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-5,7-diclo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (3,62 G, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

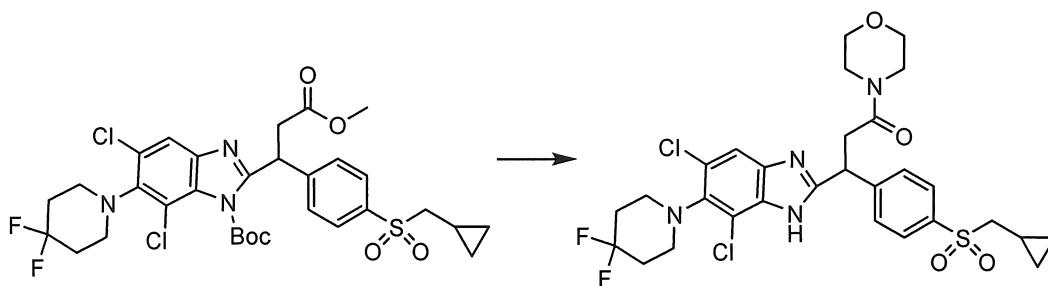
Bước 10 Điều chế tert-butyl 5,7-diclo-2-(1-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)phenyl)-3-metoxo-3-oxopropyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat



Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 17,4 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(4-(xyclopropylmetylsulfonyl)benzyl)-5,7-diclo-6-(4,4-

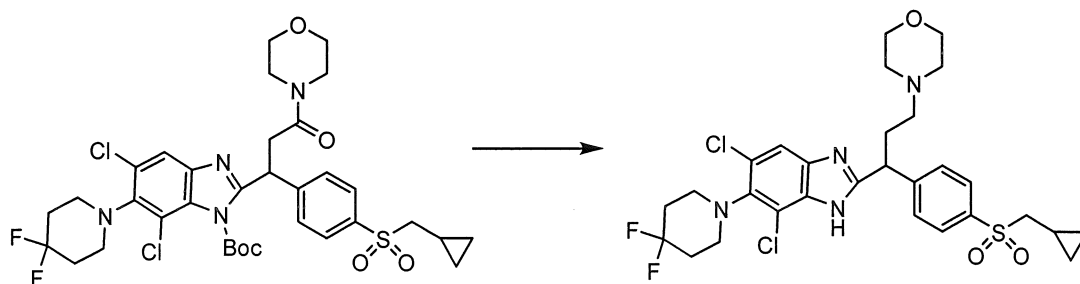
difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (8,2 g, 13,35 mmol) trong THF (150 mL) ở -78°C . Sau khi khuấy ở -78°C trong nửa giờ, bổ sung methyl 2-bromoacetat (4,1 g, 26,70 mmol), và làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, và khuấy trong 12 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng ethyl acetat và nước. Cô lớp hữu cơ, và tinh chế trên cột silicagel, giải hấp bằng 40% ethyl acetat trong diclometan, để thu được tert-butyl 5,7-diclo-2-(1-(4-(xyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-3-methoxy-3-oxopropyl)-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (6,3 g, hiệu suất 68,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 11 Điều chế 3-(4-((xyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-morpholinopropan-1-on



Bổ sung morpholin (1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 5,7-diclo-2-(1-(4-(xyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-3-methoxy-3-oxopropyl)-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (350 mg, 0,51 mmol) trong metanol (3 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở 100°C trong 14 giờ. Dung dịch được hấp thụ lên silicagel, và giải hấp bằng 60% ethyl acetat, để thu được 3-(4-((xyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-morpholinopropan-1-on (310 mg, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

Bước 12 Điều chế 4-(3-(4-((xyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-difloperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propyl)morpholin



Bổ sung LAH (1 M trong THF, 10 mL) vào dung dịch chứa 3-(4-(xyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-morpholinopropan-1-on (305 g, 0,48 mmol) trong THF khô (10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy dung dịch phản ứng ở 0°C trong 14 giờ. Tinh chế dung dịch trên cột pha đảo để thu được 5,7-diclo-2-(1-(4-(xyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-3-morpholinopropyl)-6-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol (100 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

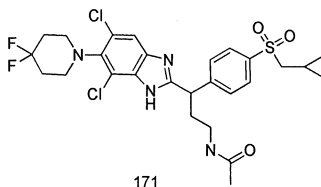
MS m/z (ESI): 627 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,92 (d, 10 Hz, 2 H), 7,69 (d, 10 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 3,67 (m, 6 H), 3,58 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,48-2,41 (m, 4 H), 2,38-2,31 (m, 2 H), 2,13 (m, 4 H), 1,61 (m, 1 H), 1,32 (m, 2 H), 0,95-0,91 (m, 2 H), 0,50 (m, 2 H), 0,11 (m, 2 H).

Ví dụ 171

Điều chế

N-(3-(4-((xyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-3-(5,7-diclo-6-(4,4-diflopipeidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propyl)acetamit



Hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ 170.

Thử nghiệm sinh học

Sáng chế còn được mô tả có dựa vào các ví dụ thử nghiệm sau, tuy nhiên các ví dụ này không nên được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 1. Thử nghiệm đồng hoạt hóa thụ thể mô côi có liên quan đến Retinoit (ROR γ) LanthaScreen TR-FRET

Nguyên liệu và các tác nhân phản ứng

1. Nguyên liệu và tác nhân phản ứng được gắn ROR γ LBD-GST (Cat No. RORC-114H, Creative Biomart)

2. Peptit đồng hoạt hóa fluorescein-D22 (Cat No. PV4386, Invitrogen)
3. Kháng thể kháng GST LanthaScreen™ Tb (Cat No. PV3550, Invitrogen)
4. Dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET D (Cat No, PV4420, Invitrogen)
5. DTT (Cat No. P2325, Fisher)
6. Đĩa thử nghiệm có 384 lỗ (Cat No. 6008280, Perkin Elmer)
7. Thiết bị đọc đĩa Tecan Infinite M1000 (Tecan)

Quy trình thử nghiệm

Điều chế dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET đầy đủ D bằng cách bổ sung 1M DTT vào dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET D đến nồng độ cuối bằng 5 mM DTT. Tiến hành pha loãng hợp chất trong dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET đầy đủ D. Liều cao nhất là 3 μ M, pha loãng gấp 7 lần cho tổng cộng 7 liều. Bổ sung 10 μ L vào mỗi lỗ của đĩa có 384 lỗ. Đối với các đối chứng âm và dương, bổ sung 10 μ L dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET đầy đủ D.

Điều chế ROR γ LBD bằng cách sử dụng dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET đầy đủ D. Nồng độ cuối của ROR γ LBD là 25 ng/phản ứng. Bổ sung 5 μ L ROR γ LBD vào tất cả các lỗ của đĩa thử nghiệm có 384 lỗ ngoại trừ các lỗ đối chứng âm mà bổ sung 5 μ L dung dịch đệm đồng điều chế TR-FRET đầy đủ D.

Điều chế dung dịch chứa 0,6 μ M Fluorescein-D22 và 8 nM kháng thể kháng GST Tb sử dụng dung dịch đệm đồng điều hòa TR-FRET đầy đủ D. Bổ sung 5 μ L vào tất cả các lỗ của đĩa thử nghiệm có 384 lỗ.

Trộn nhanh và nhẹ đĩa có 384 lỗ trên máy lắc đĩa và ủ ở nhiệt độ trong phòng tránh ánh sáng trong 1 giờ. Đậy kín đĩa bằng nắp để làm giảm tối thiểu sự bay hơi.

Đọc đĩa ở bước sóng bằng 520 nm và 495 nm trên thiết bị đọc đĩa Tecan Infinite M1000. Các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism bằng cách lập đồ thị logarit nồng độ các hợp chất so với phần trăm ức chế. Các giá trị IC₅₀ của các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng I.

Ví dụ thử nghiệm 2. Thử nghiệm tổng hợp IL-17 bằng cách sử dụng PBMC của người

Nguyên liệu và các tác nhân phản ứng

1. Tế bào PBMC của người (Cat No. 70025.1, Zenbio)
2. Môi trường nuôi cấy tế bào lympho (Cat No. LYMPH-1, Zenbio)
3. TexMACS (Cat No. 130-097-196, Miltenyi)
4. Cytostim-người (Cat No. 1130-092-173, Miltenyi)
5. ELISA IL-17 của người (Cat No. D1700, R&D systems)
6. Thiết bị đọc đĩa Tecan Infinite M1000 (Tecan)

Quy trình thử nghiệm để thử nghiệm sự tổng hợp IL-17

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (peripheral blood human mononuclear cell-PBMC) bảo quản lạnh được rã đông nhanh chóng trong môi trường nuôi cấy tế bào lympho đã làm ấm, và ly tâm huyền phù tế bào ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 10 phút. Loại bỏ dịch nổi, và tái huyền phù nhẹ các kết viên tế bào trong môi trường TexMACS.

Các tế bào PBMC của người trong môi trường TexMACS được nuôi cấy ở mật độ 1×10^5 tế bào mỗi lỗ trong ba lỗ. Các hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau hoặc đối chứng chất dẫn ($<0,5\%$ DMSO) được bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào. Các tế bào được kích thích bằng cytoestim (10 $\mu\text{L/mL}$) trong ba ngày trong tủ ủ đã làm ấm, 5% CO_2 ở nhiệt độ 37°C .

Sau khi ủ, thu dịch nổi nuôi cấy tế bào, và sau đó loại các hạt bằng cách ly tâm. IL-17 của người trong dịch nổi được đo bằng cách sử dụng kit ELISA IL-17 của người theo quy trình của nhà sản xuất. Các giá trị IC_{50} được xác định bằng phần mềm GraphPad Prism nhờ lập đồ thị nồng độ các hợp chất so với tỷ lệ phần trăm ức chế. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng I.

Bảng I

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa $\text{ROR}\gamma$ (IC_{50} μM)	Lượng IL-17 (IC_{50} μM)
2	0,467	N/T
3	0,373	0,052
4	0,160	0,053

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
5	0,626	0,025
6	0,003	0,022
7	0,086	0,223
8	0,903	N/T
9	0,475	0,01
10	0,056	N/T
11	0,242	N/T
12	0,106	N/T
13	0,675	0,082
14	0,086	0,022
15	0,787	N/T
16	0,626	N/T
17	0,097	N/T
18	0,013	N/T
19	0,052	0,343
20	0,013	0,056
21	0,083	0,453
22	0,219	N/T
23	0,318	0,075
24	0,701	N/T
25	0,789	N/T
26	0,465	N/T
27	0,489	N/T
28	0,045	N/T
29	0,269	0,009
30	0,062	0,007
31	0,01	0,011

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
32	0,052	0,007
33	0,031	0,015
34	0,016	0,049
35	0,061	0,008
36	0,348	N/T
37	0,433	N/T
38	0,147	0,873
39	0,007	0,038
40	0,083	N/T
41	0,683	N/T
42	0,113	N/T
43	0,656	N/T
44	0,026	N/T
45	0,535	N/T
46	0,048	0,018
47	0,196	N/T
48	0,445	N/T
49	0,255	N/T
50	0,284	N/T
51	0,646	N/T
52	0,135	N/T
53	0,575	N/T
54	0,367	N/T
55	0,194	N/T
56	0,879	N/T
57	0,187	N/T
58	0,266	N/T

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
59	0,433	N/T
60	0,409	N/T
61	0,509	N/T
62	0,154	N/T
63	0,592	N/T
64	0,465	N/T
65	0,015	N/T
66	0,002	0,01
67	0,002	0,002
68	0,03	0,004
69	0,007	0,056
70	0,014	0,006
71	0,004	N/T
72	0,006	0,003
73	0,029	0,001
74	0,187	N/T
75	0,006	N/T
76	0,387	N/T
77	0,021	0,017
78	0,028	0,069
79	0,048	N/T
80	0,031	0,013
81	0,035	0,003
82	0,046	N/T
83	0,065	N/T
84	0,019	0,013
85	0,188	N/D

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
86	0,075	0,023
87	0,024	N/T
88	0,162	N/T
89	0,004	N/T
90	0,004	N/T
91	0,140	N/T
92	0,067	N/T
93	0,075	N/T
94	0,023	N/T
95	0,065	N/T
96	0,123	N/T
97	0,001	N/T
98	0,007	N/T
99	0,025	0,0024
100	0,014	0,0013
104	0,082	N/T
102	0,062	N/T
103	0,158	N/T
104	0,337	N/T
106	0,003	N/T
107	0,055	N/T
108	0,032	N/T
109	1,04	N/T
110	0,698	N/T
111	0,06	N/T
112	0,076	N/T
113	0,18	N/T

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
114	0,564	N/T
115	0,171	N/T
116	0,235	N/T
117	0,149	N/T
118	0,306	N/T
119	0,034	0,124
120	0,321	N/T
121	0,966	N/T
122	0,049	N/T
123	0,030	0,058
124	0,205	0,032
thời gian lưu ngắn hơn của 124-1 và 124-2	0,070	0,024
thời gian lưu lâu hơn của 124-1 và 124-2	0,026	0,041
125	0,059	0,047
126	0,135	0,008
thời gian lưu ngắn hơn của 126-1 và 126-2	0,014	0,045
thời gian lưu lâu hơn của 126-1 và 126-2	0,036	0,031
127	0,22	0,013
128	0,006	0,091
129	0,014	0,242
133	0,024	0,027
134	0,006	0,003
135	0,039	0,014

Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
136	0,005	0,014
137	0,013	0,004
138	0,018	0,009
thời gian lưu ngắn hơn của 139 và 140	0,093	0,214
thời gian lưu lâu hơn của 139 và 140	0,035	0,026
141	0,01	0,02
142	0,013	0,028
143	0,01	0,027
144	0,011	0,023
145	0,068	0,01
thời gian lưu ngắn hơn của 146 và 147	0,057	0,315
thời gian lưu lâu hơn của 146 và 147	0,004	0,014
thời gian lưu ngắn hơn của 148 và 149	1,41	0,555
thời gian lưu lâu hơn của 148 và 149	0,083	0,022
thời gian lưu ngắn hơn của 150 và 151	0,787	0,718
thời gian lưu lâu hơn của 150 và 151	0,026	0,031
thời gian lưu ngắn hơn của 152 và 153	0,21	0,86
thời gian lưu lâu hơn của	0,013	0,010

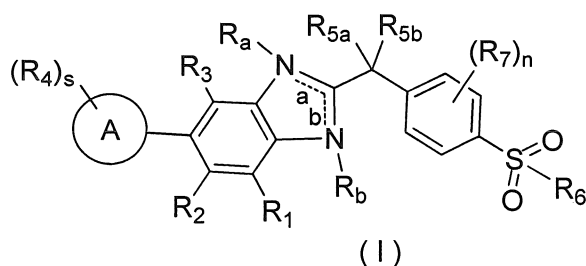
Ví dụ số	Thử nghiệm đồng hoạt hóa ROR γ (IC ₅₀ μ M)	Lượng IL-17 (IC ₅₀ μ M)
152 và 153		
154	0,049	0,077
thời gian lưu ngắn hơn của 155 và 156	0,081	0,135
thời gian lưu lâu hơn của 155 và 156	0,074	0,026
157	0,007	0,022
158	0,005	0,187
159	0,005	0,01
thời gian lưu ngắn hơn của 160 và 161	0,003	0,006
thời gian lưu lâu hơn của 160 và 161	0,003	0,004
thời gian lưu ngắn hơn của 162 và 163	0,014	0,069
thời gian lưu lâu hơn của 162 và 163	0,31	0,029
164 hoặc 165 được điều chế từ Int-164A	1,25	0,28
164 hoặc 165 được điều chế từ Int-164B	0,418	0,35
166 hoặc 167 được điều chế từ Int-164A	0,01	0,066
166 hoặc 167 được điều chế từ Int-164B	0,047	0,072
170	0,71	0,43

N/T: không được thử nghiệm

Các ví dụ trên đây và phần mô tả các phương án được ưu tiên nên được coi là minh họa, chứ không phải là làm giới hạn, sáng chế như được xác định bởi yêu cầu bảo hộ. Các thay đổi và các kết hợp của các dấu hiệu nêu trên có thể được sử dụng mà không nằm ngoài sáng chế như nêu trong yêu cầu bảo hộ.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, racemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng,

trong đó:

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; nếu $\overset{a}{\text{-----}}$ là liên kết đôi, thì $\overset{b}{\text{-----}}$ là liên kết đơn, R_a không có mặt, và R_b là hydro; và nếu $\overset{b}{\text{-----}}$ là liên kết đôi, thì $\overset{a}{\text{-----}}$ là liên kết đơn, R_a là hydro, và R_b không có mặt;

vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

mỗi R_1, R_2 , và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_4 ở mỗi vị trí xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, xyano, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$, và $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\begin{array}{c} \text{N} \sim \text{OR}_8 \\ || \end{array}$;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, và $-NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_7 ở mỗi vị trí xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen và alkoxy;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl;

mỗi R_{11} và R_{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, COR_{13} , aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

hoặc R_{11} và R_{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và trong đó nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

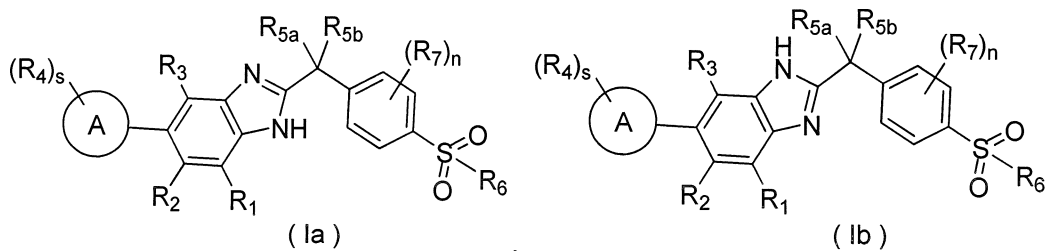
R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

s là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

x là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib):

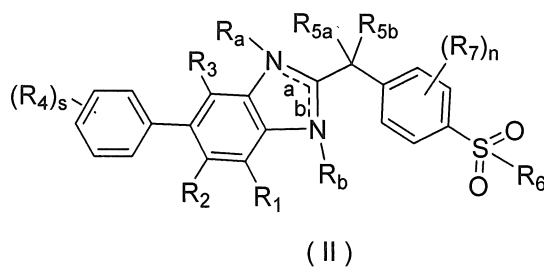


trong đó:

$R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, tốt hơn là piperidinyl, phenyl, thienyl, furyl, hoặc pyridinyl.

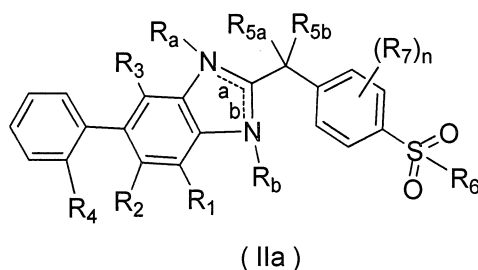
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, có công thức (II):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong điểm 1.

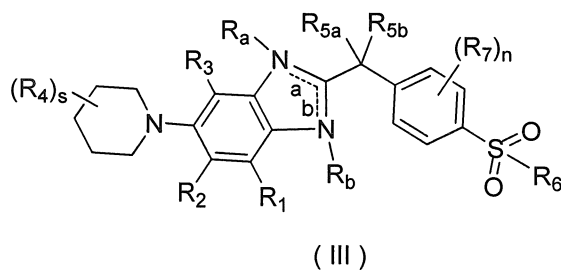
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, có công thức (IIa):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 và n là như được nêu trong điểm 1.

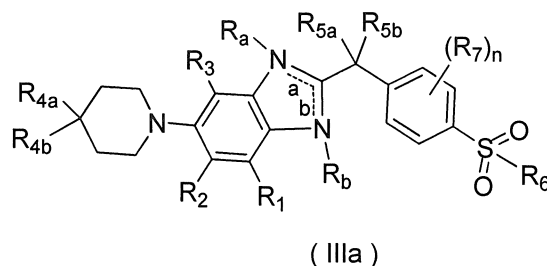
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, có công thức (III):



trong đó:

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong điểm 1.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc 6, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, có công thức (IIIa):



trong đó:

mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydro, alkyl, và haloalkyl;

$\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 và n là như được nêu trong điểm 1.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó R_4 ở mỗi vị trí xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, amino, $-OR_8$, và $-NR_{11}R_{12}$;

R_8 , R_{11} và R_{12} là như được nêu trong điểm 1.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R_1 , R_2 , và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, và alkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, hydroxyalkyl, $-OR_8$, $-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$, và $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$;

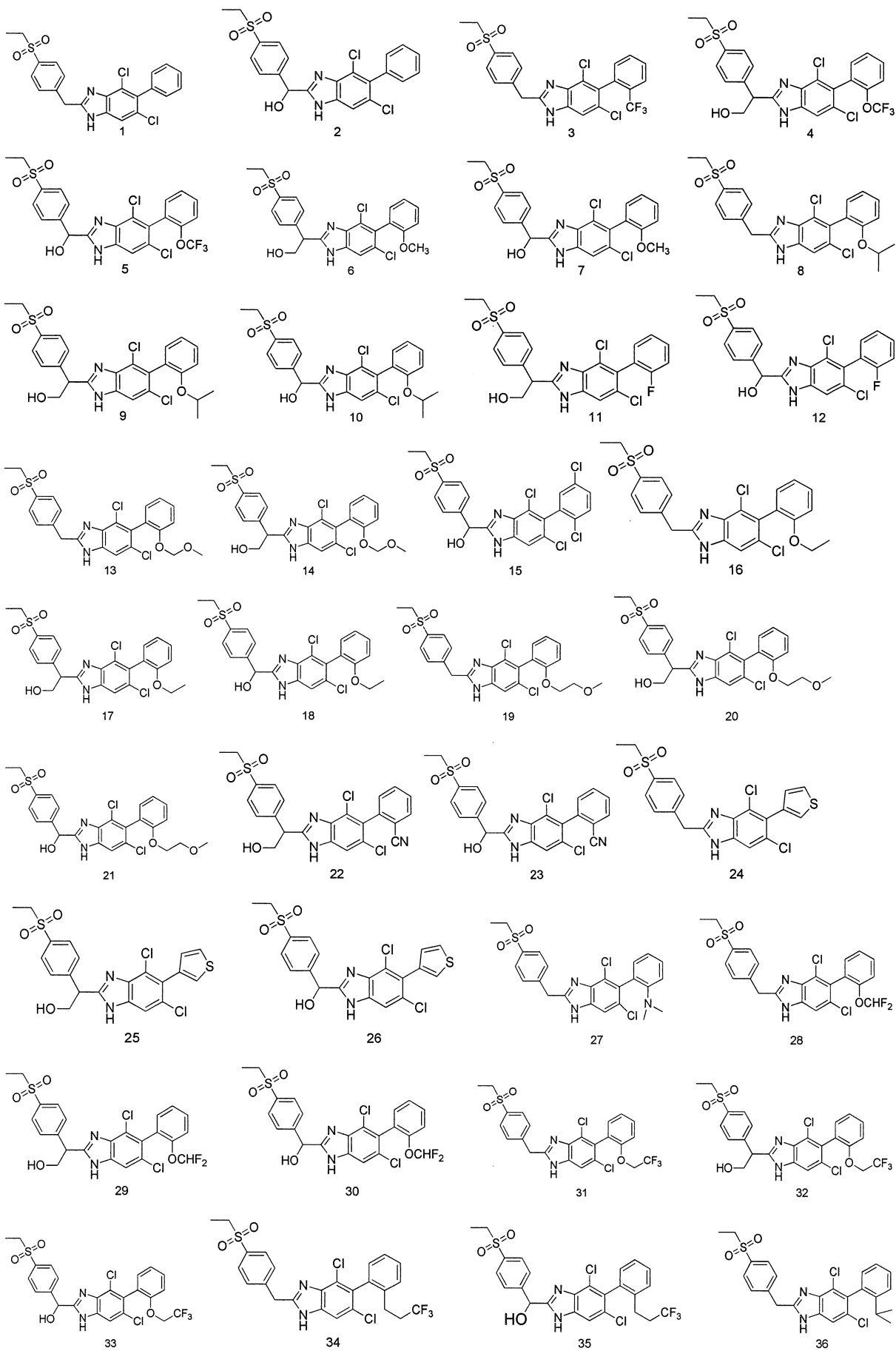
hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\begin{array}{c} N \sim OR_8 \\ || \end{array}$; và

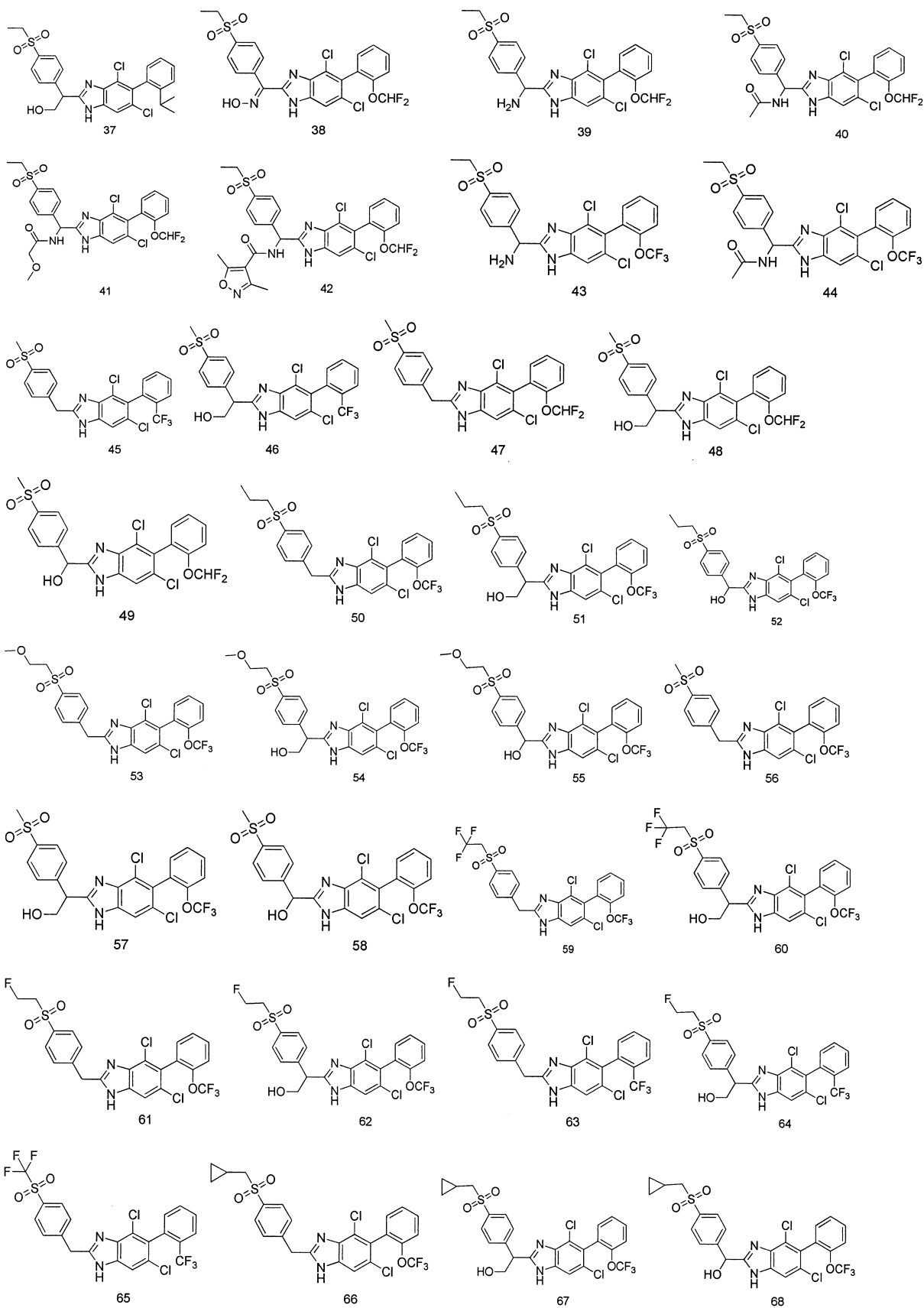
R_8 đến R_{12} và x là như được nêu trong điểm 1.

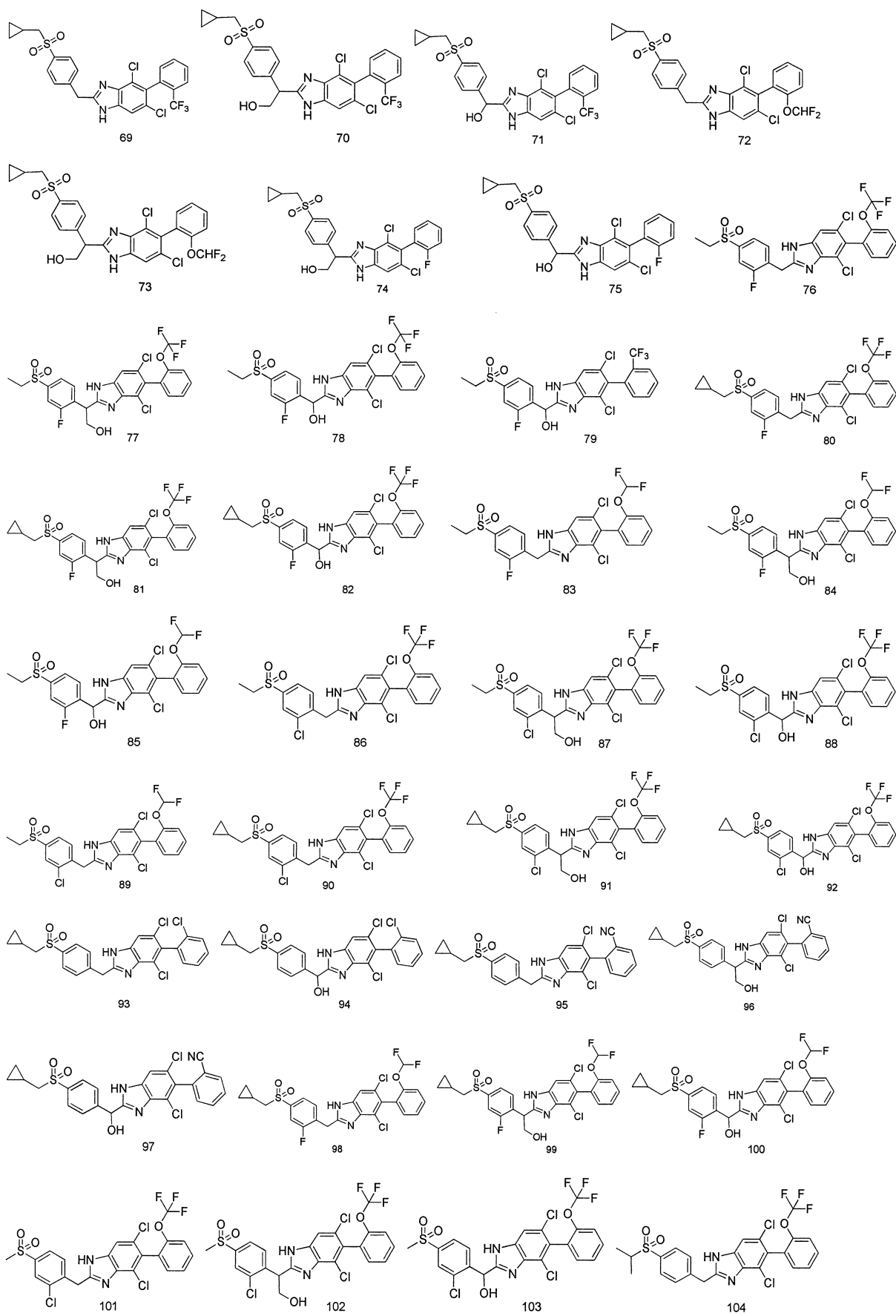
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, và $-NR_{11}R_{12}$, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy và xycloalkyl; và R_{11} và R_{12} là như được nêu trong điểm 1.

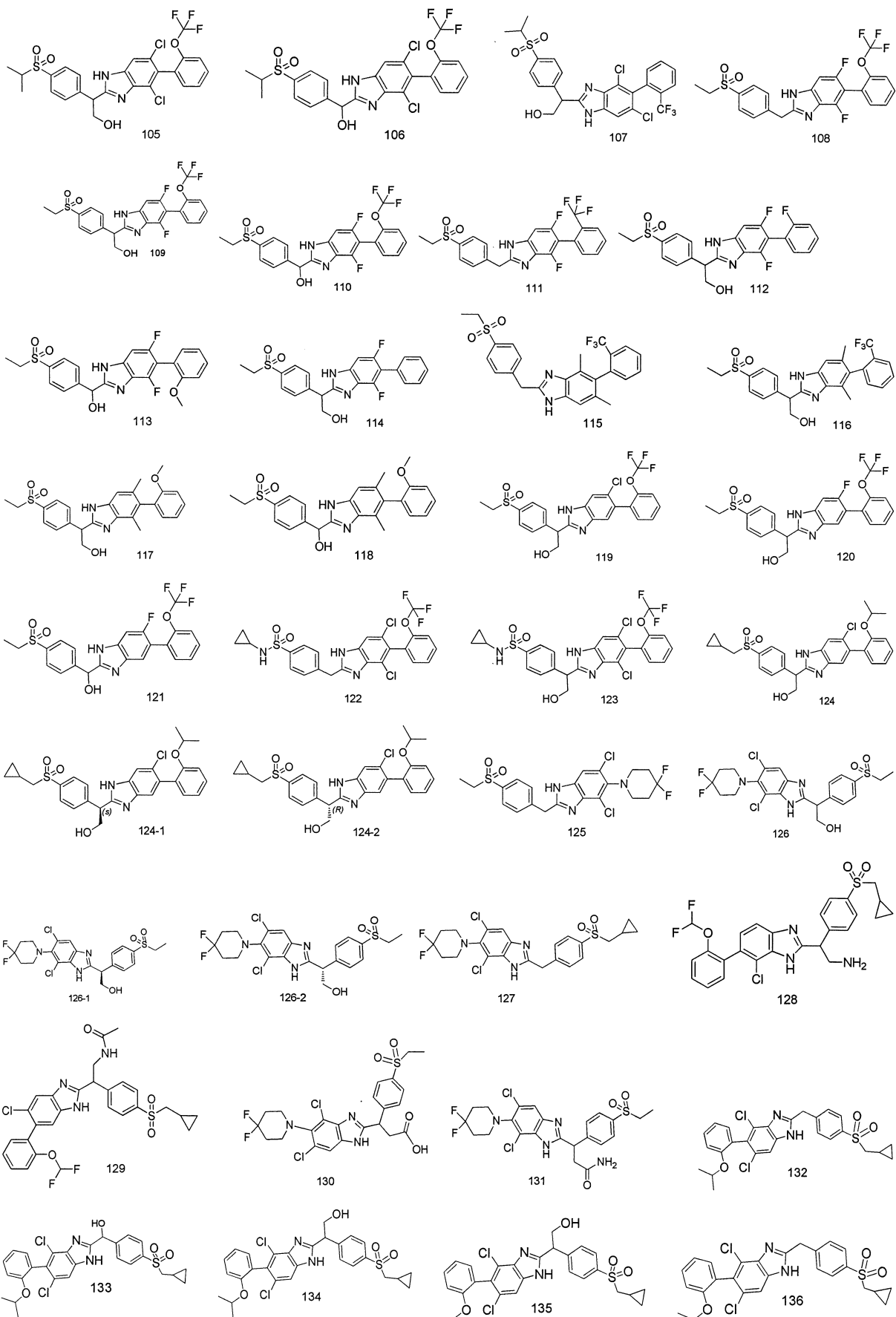
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó R_7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, và alkyl.

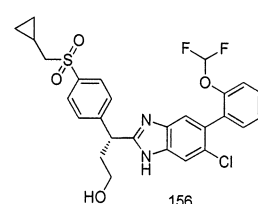
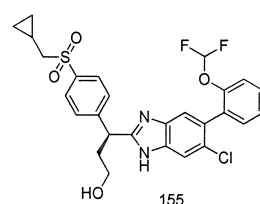
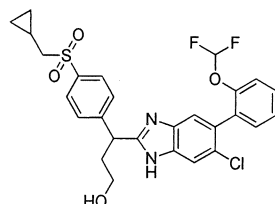
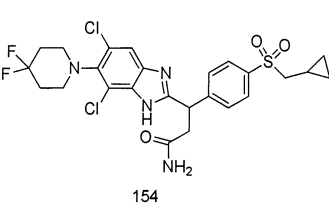
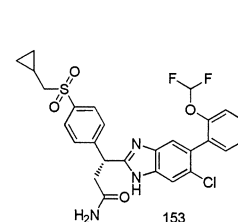
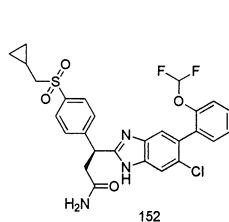
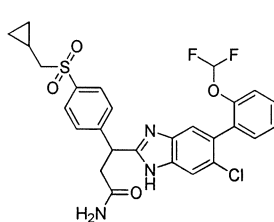
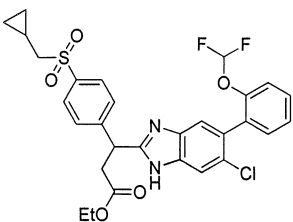
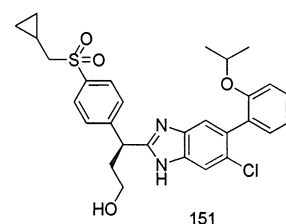
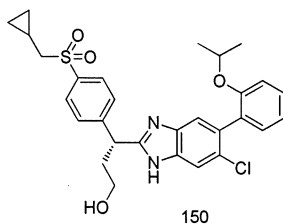
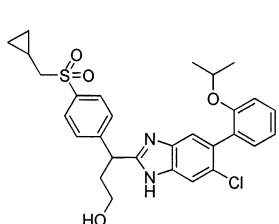
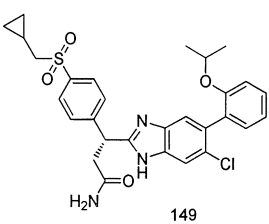
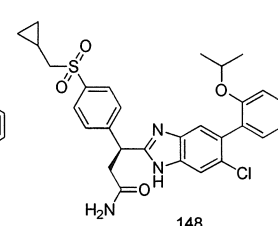
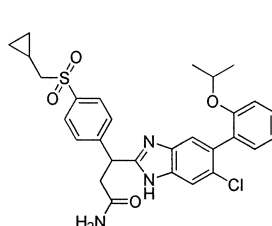
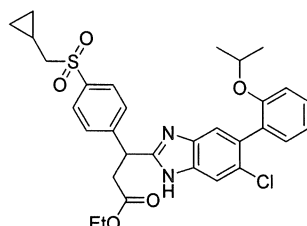
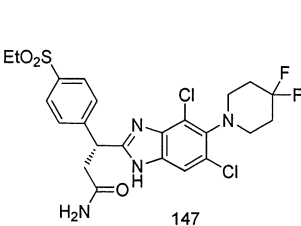
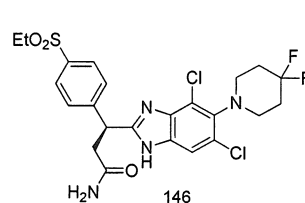
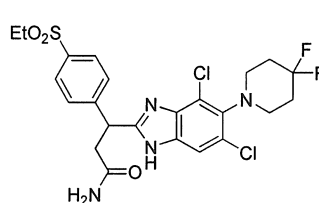
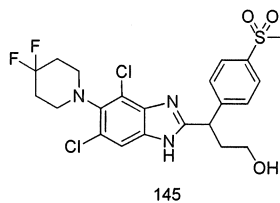
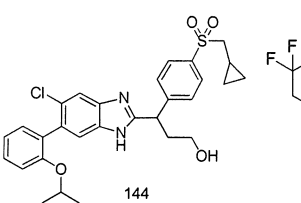
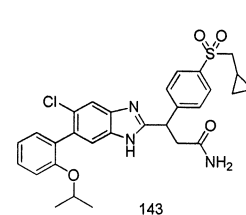
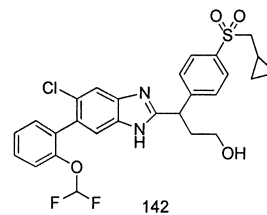
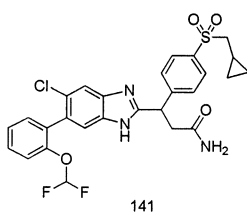
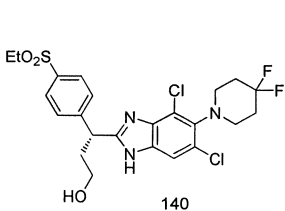
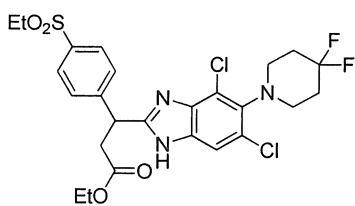
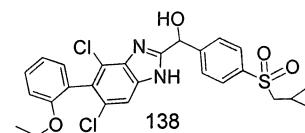
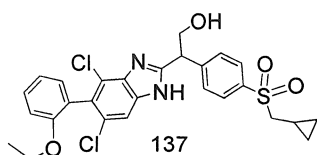
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:













;



trong đó:

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; nếu ---^a là liên kết đôi, thì ---^b là liên kết đơn, R_a không có mặt, và R_b là hydro; và nếu ---^b là liên kết đôi, thì ---^a là liên kết đơn, R_a là hydro, và R_b không có mặt;

mỗi R_1, R_2 , và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, xyano, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COCH}_2\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, và $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\text{N}^{\sim\text{OR}_8}$;
 ||

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, và $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_7 ở mỗi vị trí xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, và $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen và alkoxy;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

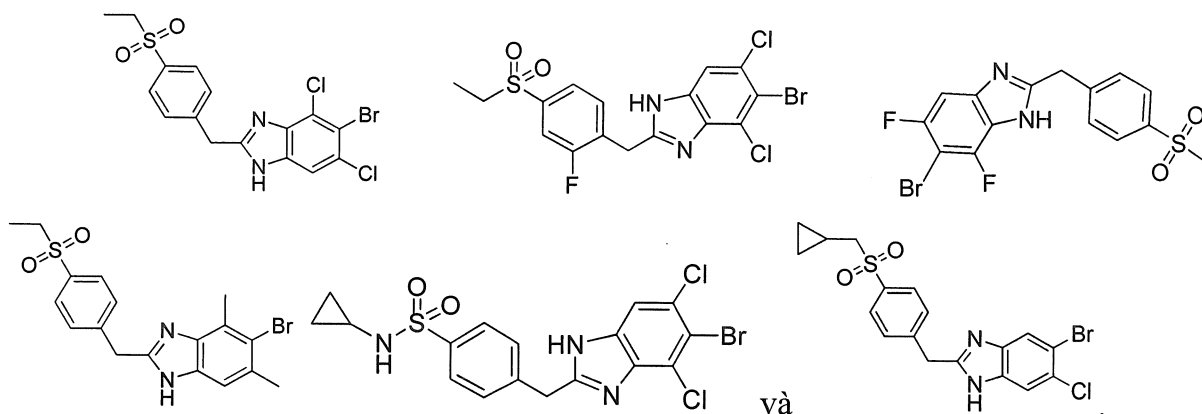
R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl;

mỗi R_{11} và R_{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, COR_{13} , aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

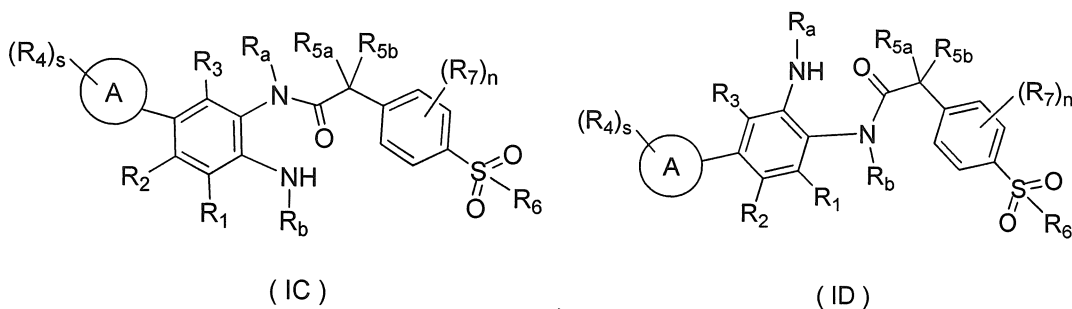
hoặc R_{11} và R_{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và trong đó nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl; R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và x là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

15. Hợp chất theo điểm 14, hoặc chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



16. Hợp chất có công thức (IC) hoặc công thức (ID), hoặc chất đồng phân hỗn hợp, chất đồng phân không quang hoạt, racemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dùng, hoặc solvat của chúng,



trong đó:

R_a và R_b là hydro;

vòng A được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

mỗi R_1, R_2 , và R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_4 ở mỗi vị trí xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, xyano, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$, và $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng nhau tạo thành $\begin{array}{c} N \sim OR_8 \\ || \end{array}$;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, và $-NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_7 ở mỗi vị trí xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, và $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen và alkoxy;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen,

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl;

mỗi R_{11} và R_{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, COR_{13} , aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

hoặc R_{11} và R_{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và trong đó nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

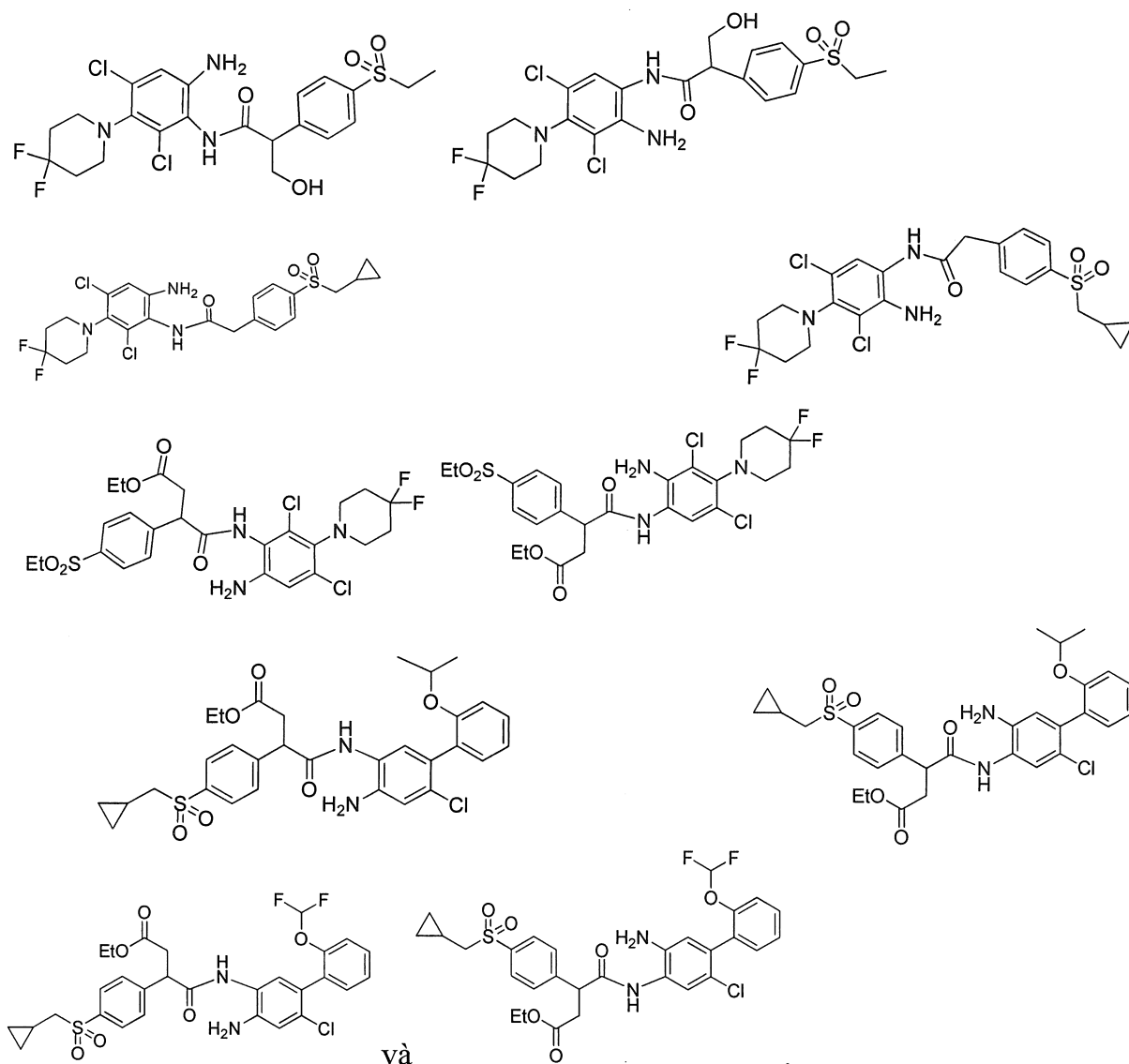
R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, amino, nitro, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

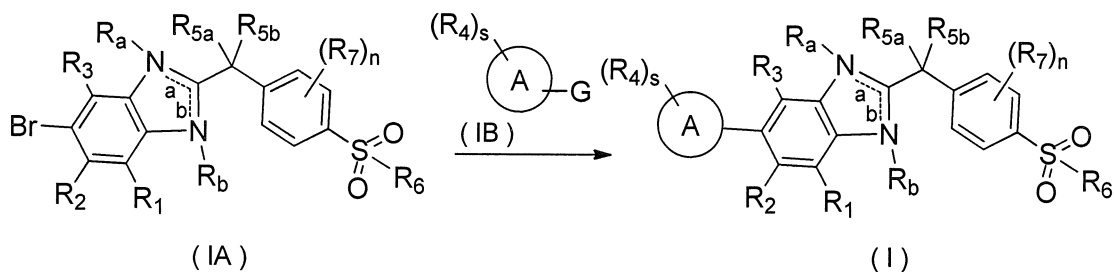
s là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

x là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

17. Hợp chất theo điểm 16, hoặc chất đồng phân hữ biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



18. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IA) liên hợp với hợp chất có công thức (IB) trong điều kiện kiềm khi có mặt chất xúc tác:

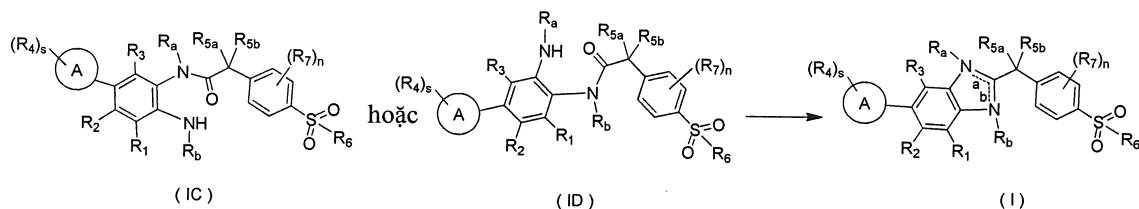


trong đó:

G là nhóm rời chuyển, tốt hơn là axit boronic hoặc borat; và

vòng A, $\frac{a}{-}$, $\frac{b}{-}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong điểm 1.

19. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó quy trình này bao gồm bước đóng vòng hợp chất có công thức (IC) hoặc công thức (ID):



trong đó:

vòng A, $\frac{a}{-}$, $\frac{b}{-}$, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n và s là như được nêu trong điểm 1.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, raxemat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.