



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

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

(11)



1-0051403

(51)^{2021.01} C07D 405/14; A61P 1/16; A61P 25/28; (13) B
C07D 413/14; A61P 9/00; C07D 401/14;
A61K 31/4439; A61P 3/00

(21) 1-2022-06184

(22) 17/03/2021

(86) PCT/KR2021/003287 17/03/2021

(87) WO 2021/187886 23/09/2021

(30) 10-2020-0033477 18/03/2020 KR; 10-2021-0034452 17/03/2021 KR

(45) 25/09/2025 450

(43) 26/12/2022 417A

(73) LG CHEM, LTD. (KR)

128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07336, Republic of Korea

(72) KIM, Young Kwan (KR); JO, Min Mi (KR); PARK, Jun (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ GLP-1, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-06184

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới hữu ích để làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa nhiều bệnh chuyển hóa khác nhau như bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường và bệnh tăng lipit huyết, nhờ hoạt tính chủ vận GLP-1 tốt và đặc tính DMPK tốt, chất đồng phân của hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có tác dụng chủ vận thụ thể GLP-1, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của chúng, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Peptit giống glucagon 1 (GLP-1) là hormon polypeptit được tiết ra từ tế bào L của ruột sau bữa ăn, và nó có thể kích thích tiết insulin từ các tế bào β đảo tụy, nhờ đó làm ổn định mức đường huyết sau bữa ăn. GLP-1 liên kết với thụ thể GLP-1 (GLP-1R). Thụ thể GLP-1 là protein thuộc phân nhóm thụ thể lớp B của các thụ thể liên hợp protein G (GPCR) điều hòa các quá trình sinh lý và sinh lý bệnh quan trọng. Cấu trúc bậc ba của nó vẫn chưa được xác định, và vì thụ thể GLP-1 có cách thức liên kết độc đáo trong việc xác định ái lực bằng cách liên kết đầu cùng N của nó với phối tử, nó được công nhận là đích của dược chất mà rất khó để phát triển phối tử phân tử thấp cho nó.

Việc sử dụng ngoại sinh GLP-1 bình thường hóa mức đường huyết ở bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2. Vì tác dụng của GLP-1 đối với sự giảm mức đường huyết thay đổi theo nồng độ glucoza, nguy cơ đường huyết thấp được làm giảm đáng kể trong khi mức đường huyết được điều hòa. Ngoài ra, các dược chất dựa trên GLP-1 như Byetta® và Bydureon BCise® (exenatide), Ozempic® (semaglutide), Victoza® (liraglutide), Adlyxin® (lixisenatide); Tanzeum® (albiglutide) và Trulicity® (dulaglutide) là các chất chủ vận thụ thể GLP-1, mà đã được bán thành công trong nhiều năm gần đây, và đã xác định được là chúng có tác dụng kiểm soát đường huyết hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 ngoài tác dụng giảm cân, bảo tồn chức năng tế bào beta, làm giảm bệnh tăng huyết áp, tình trạng đường huyết thấp và/hoặc tình trạng tăng lipid huyết.

Tuy nhiên, vì GLP-1 và các chất chủ vận thụ thể GLP-1 được mô tả trên đây có thể không có sinh khả dụng đường uống thích hợp mà cần thiết cho các thuốc sử dụng bằng đường miệng dựa trên peptit, có nhu cầu về chất chủ vận phân tử nhỏ của thụ thể GLP-1 có sinh khả dụng đường miệng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế**Vấn đề kỹ thuật**

Sáng chế đề xuất hợp chất mới có tác dụng làm chất chủ vận GLP-1.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, mà chứa hợp chất mới này làm thành phần hoạt chất.

Giải pháp cho vấn đề

Định nghĩa về mỗi nhóm được sử dụng trong phần mô tả này sẽ được mô tả chi tiết dưới đây. Trừ khi có quy định khác, mỗi nhóm có định nghĩa như sau.

“Halo” được sử dụng ở đây có thể là flo, clo, brom hoặc iot.

“Alkyl” được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm hydrocacbon no béo mạch thẳng hoặc nhánh, và cụ thể là, có thể là C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-3} alkyl. Các ví dụ về alkyl có thể bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-metylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl hoặc 2-metylbutyl.

“Alkoxy” được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm oxy mà hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh được liên kết đơn liên kết với nó, và cụ thể là, có thể là C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} alkoxy hoặc C_{1-3} alkoxy. Các ví dụ về alkoxy có thể bao gồm methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, tert-butoxy hoặc 1-metylpropoxy.

“Xycloalkyl” được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch vòng được liên kết đơn, và cụ thể là C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl tùy theo số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl có thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

“Heteroxycloalkyl” được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch vòng được liên kết đơn bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại như N, O hoặc S khác với nguyên tử cacbon là nguyên tử vòng, và có thể là vòng một vòng hoặc vòng nhiều vòng dung hợp. Cụ thể là, heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4 đến 6 cạnh, mà bao gồm một hoặc nhiều, và tốt hơn là, một đến ba loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Các ví dụ về heteroxycloalkyl có thể bao gồm oxytanyl, aziridine, pyrrolidine, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl hoặc tetrahydropyranyl.

“Aryl” được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm thế thơm có ít nhất một vòng, mà có hệ electron pi đồng hóa trị, và có thể là vòng một vòng hoặc vòng nhiều vòng dung hợp (nghĩa là, mỗi vòng có các cặp nguyên tử cacbon liên kề). Cụ thể là, aryl này có thể là C₄₋₁₀ aryl hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy theo số lượng nguyên tử cacbon có trong vòng, và ví dụ, phenyl hoặc naphthyl.

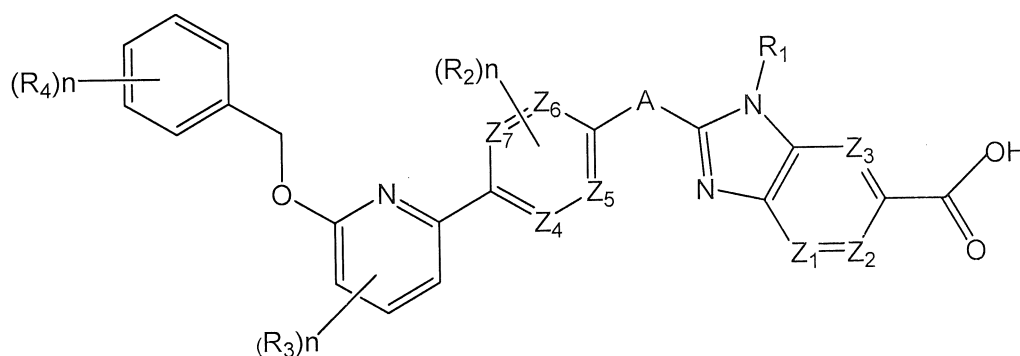
“Heteroaryl” được sử dụng ở đây đề cập đến hợp chất vòng thơm bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại như N, O hoặc S, không phải nguyên tử cacbon là nguyên tử vòng, và có thể là vòng một vòng hoặc vòng nhiều vòng dung hợp. Cụ thể là, heteroaryl có thể là heteroaryl 4 đến 10 cạnh, heteroaryl 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl 4 đến 6 cạnh có một hoặc nhiều, và tốt hơn là, một đến ba loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Các ví dụ về heteroaryl có thể là furanyl, pyranlyl, imidazoly, oxazolyl, isoxaazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, triazinyl, triazolyl, hoặc triazolyl, nhưng sáng chế không bị giới hạn vào đó.

“Nhóm thế” được sử dụng ở đây có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halo, nhóm nitril và nhóm C₁₋₃ alkyl.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Để đạt được mục đích đã mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 dưới đây, chất đồng phân của hợp chất này, hoặc muối được dùng của chúng:

[Công thức 1]



Trong công thức này,

A là $-(CH_2)_m-$, $-O-$ hoặc $-N(R_a)-$, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, và R_a là hydro hoặc alkyl;

R₁ là (xycloalkyl)alkyl, (heteroxycloalkyl)alkyl, (aryl)alkyl hoặc (heteroaryl)alkyl;

Mỗi R_2 , R_3 hoặc R_4 độc lập là hydro, đoteri, halo, alkyl, alkoxy, alkylamin hoặc nhóm nitril;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, trong đó khi n là số nguyên bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R_2 , R_3 và R_4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

Mỗi Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 hoặc Z_7 độc lập là CH, CF, CCl, CBr, CI or N;

trong đó, alkyl, alkoxy, alkylamin, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, A có thể là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-N(R_a)-$.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, R_a có thể là hydro hoặc C_{1-3} alkyl.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, R_1 có thể là $(C_{3-8}$ xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, (heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh) C_{1-3} alkyl, $(C_{6-10}$ aryl)alkyl hoặc (heteroaryl 4 đến 10 cạnh) C_{1-3} alkyl, trong đó, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl này chứa một đến ba loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, mỗi R_2 , R_3 hoặc R_4 độc lập là hydro, đoteri, F, Cl, Br, I, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylamin hoặc nhóm nitril.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, trong đó, khi n là số nguyên bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R_2 , R_3 hoặc R_4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, mỗi Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 hoặc Z_7 có thể độc lập là CH, CF hoặc CCl.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, alkyl, alkoxy, alkylamin, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể không được thế, hoặc được thế halo hoặc C_{1-3} alkyl.

Trong một phương án điển hình hơn, A có thể là $-CH_2-$ hoặc $-O-$.

Trong một phương án điển hình hơn, R_1 có thể là xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, oxytanylmetyl, tetrahydrofuranylmetyl, tetrahydropyranylmetyl, oxazolylmetyl, benzyl, triazolylmetyl không được thế hoặc được thế propyl, hoặc imidazolylmetyl không được thế hoặc được thế etyl.

Trong một phương án điển hình hơn, mỗi R_2 , R_3 hoặc R_4 độc lập là hydro, đoteri, F, Cl, hoặc nhóm nitril.

Trong một phương án điển hình hơn, n là 2, và mỗi R_2 , R_3 hoặc R_4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ điển hình về các hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể bao gồm các hợp chất sau đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn vào đó:

- 1] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 2] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 3] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 4] axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 5] axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 6] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 7] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 8] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 9] axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 10] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 11] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 12] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 13] axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 14] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

- 15] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 16] axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 17] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 18] axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 19] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 20] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 21] axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 22] axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 23] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 24] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 25] axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 26] axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 27] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 28] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 29] axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 30] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

- 31] axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 32] axit (S)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 33] axit (R)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 34] axit (S)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 35] axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 36] axit (S)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic; và
- 37] axit (S)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic.

Các hợp chất được bao gồm trong danh mục của công thức 1 được mô tả trên đây có thể có tác dụng chủ vận thụ thể GLP-1 tốt, và do đó, chúng có tác dụng hạ đường huyết và tác dụng tích cực trên các tế bào beta của tụy do đó chúng có thể được sử dụng hữu hiệu để điều trị các bệnh chuyển hóa khác nhau.

Trong khi đó, hợp chất có công thức 1 có thể có tâm cacbon bất đối, và khi nó có tâm cacbon bất đối, nó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học một phần hoặc hỗn hợp raxemic của chúng, và tất cả các loại chất đồng phân, bao gồm các hợp chất mà có thể được bao gồm trong danh mục các hợp chất theo một phương án của sáng chế. Rõ ràng là loại chất đồng phân bất kỳ cũng được bao gồm trong danh mục các hợp chất theo một phương án. Sau đây, thuật ngữ “chất đồng phân” được sử dụng ở đây có thể đề cập đến thuật ngữ chung cho các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử, “chất đồng phân quang học” có thể đề cập đến thuật ngữ chung cho tất cả các chất đồng phân lập thể mà có thể tồn tại cho các hợp chất theo một phương án, bao gồm các chất đồng phân hình học giống nhau.

Trong hợp chất có công thức 1 theo một phương án, được hiểu là mỗi nhóm thế có thể được gắn với tâm bất đối của nguyên tử cacbon. Ngoài ra, nguyên tử cacbon bất đối của hợp chất theo một phương án có thể có mặt ở dạng bất kỳ trong số cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R, S)-, và thích hợp là, có thể có mặt ở cấu hình (R)- hoặc (S)-, mà là các

dạng riêng biệt. Ngoài ra, hợp chất theo một phương án có thể có mặt ở dạng bất kỳ trong số các chất đồng phân khả thi hoặc các hỗn hợp của chúng, ví dụ, dạng bất kỳ của các chất đồng phân hình học tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học, hỗn hợp racemic, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, khi hợp chất theo một phương án có liên kết đôi, mỗi nhóm thế liên kết với liên kết đôi có thể là cấu hình E hoặc Z. Ngoài ra, khi hợp chất theo một phương án chứa xycloalkyl được thế hai lần, mỗi nhóm thế của xycloalkyl này có thể có cấu hình cis hoặc trans.

Trong khi đó, thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng ở đây có thể là thuật ngữ chung cho các muối được ưu tiên hơn về tính chất dược lý, sinh học hoặc các tính chất khác, mà đảm bảo tương đương về tác dụng sinh học và các tính chất của hợp chất có công thức 1 theo một phương án. Các ví dụ không giới hạn về muối này có thể bao gồm muối mà bazơ vô cơ hoặc hữu cơ được cộng hợp vào hợp chất có công thức 1, hoặc muối cộng axit. Các ví dụ về axit hữu cơ, mà có thể tạo ra muối cộng axit này, có thể bao gồm axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, hoặc axit salicylic, và các ví dụ về axit vô cơ có thể bao gồm axit hydrochloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric hoặc axit phosphoric.

Muối được dụng của hợp chất theo phương án được mô tả trên đây có thể được tổng hợp từ hợp chất kiểu bazơ tự do, hoặc gốc bazơ hoặc axit thu được từ đó bằng phương pháp hóa học thông thường. Ngoài ra, muối được dụng thứ hai có thể được tổng hợp từ muối được dụng thứ nhất. Ví dụ cụ thể là muối cộng axit của hợp chất theo một phương án có thể thu được bằng cách cho hợp chất kiểu bazơ tự do phản ứng với lượng hóa lượng pháp của axit thích hợp. Ở đây, phản ứng này có thể được thực hiện trong nước, dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng, và cụ thể là, trong môi trường không phải nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril. Ngoài ra, tùy theo loại muối được dụng, mỗi loại muối có thể thu được bằng phản ứng thông thường đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Trong khi đó, theo phương án khác của sáng chế, được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa, mà chứa hợp chất có công thức 1 được mô tả trên đây, chất đồng phân của hợp chất này hoặc muối được dụng của chúng làm thành phần hoạt chất được đề xuất. Như được mô tả trên đây, vì các hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có

thể có tác dụng hoạt hóa thụ thể GLP-1 (GLP-1R), dược phẩm chứa hợp chất này có thể có tác dụng hạ đường huyết hữu hiệu và tác dụng tích cực trên các tế bào beta của tụy, và có tác dụng cải thiện chuyển hóa lipid, mà là yếu tố nguy cơ tim mạch mãn tính, và do đó, chúng là hữu hiệu trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến hoạt tính của thụ thể GLP-1, ví dụ, bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh. Bệnh chuyển hóa này có thể là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường (tốt hơn là, bệnh đái tháo đường typ 2), bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng đường huyết, tình trạng tăng lipid huyết (rối loạn lipid máu), bệnh xơ vữa động mạch, bệnh mạch vành, các rối loạn tim mạch, tạo cục máu đông bất thường, bệnh béo phì, các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh gan, bệnh gan mật, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, bệnh thận mãn tính, tình trạng kháng insulin và tình trạng dung nạp glucoza bị suy giảm. Bệnh thoái hóa thần kinh có thể là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1 được mô tả trên đây, chất đồng phân của hợp chất này hoặc muối được dụng của chúng làm thành phần hoạt chất có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm thông thường. Nghĩa là, dược phẩm có thể được sử dụng ở nhiều dạng liều khác nhau như dạng sử dụng bằng đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa khi sử dụng lâm sàng thực tế, và có thể được sử dụng thích hợp ở dạng sử dụng bằng đường miệng. Ngoài ra, dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách bổ sung tiếp tá dược hoặc chất pha loãng được dụng như chất độn, chất làm đặc, chất kết dính, chất làm ướt, chất gây rã hoặc chất hoạt động bề mặt thông thường tùy theo dạng liều.

Chế phẩm rắn để sử dụng bằng đường miệng có thể là viên nén, viên tròn, bột, hạt hoặc viên nang, và chế phẩm rắn này có thể được tạo ra bằng cách trộn với thành phần hoạt chất như tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza hoặc gelatin. Ngoài ra, ngoài tá dược, chất làm trơn như magie stearat hoặc bột talc có thể được sử dụng. Ngoài ra, chế phẩm lỏng để sử dụng bằng đường miệng có thể là huyền phù, chất lỏng sử dụng bằng đường miệng, nhũ tương hoặc siro, và chế phẩm lỏng có thể chứa nhiều tá dược khác nhau, ví dụ, chất làm ướt, chất làm ngọt, chất tạo mùi vị hoặc chất bảo quản, ngoài chất pha loãng đơn giản như nước hoặc paraffin lỏng. Ngoài ra, chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là dung dịch nước tiệt trùng, dung môi không chứa nước, huyền phù, nhũ tương, chế phẩm đông khô hoặc thuốc đạn. Chế phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm dung môi không chứa nước, và chất tạo huyền phù là

propylen glycol, polymetylen glycol, dầu thực vật như dầu oliu, hoặc este tiêm được như etyl oleat có thể được sử dụng. Nền cho thuốc đạn là Witepsol, Macrogol, Tween 61, bơ cacao, laurin hoặc glyxerogelatin có thể được sử dụng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 của được phẩm theo sáng chế chứa hợp chất này hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt chất, và thành phần chất đồng phân của chúng có thể có mặt với lượng hữu hiệu trong khoảng sử dụng xấp xỉ từ 0,1 đến 1.000 mg. Chế phẩm này có thể được sử dụng ở nhiều liều khác nhau và theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, một lần mỗi ngày hoặc vài lần bằng cách chia các liều hàng ngày, tùy theo thể trọng của bệnh nhân, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn, thời gian sử dụng, phương pháp sử dụng, tốc độ đào thải và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1.

Sau đây, để giúp hiểu rõ sáng chế, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 sẽ được mô tả dựa vào sơ đồ phản ứng minh họa. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế có thể điều chế hợp chất có công thức 1 bằng nhiều phương pháp khác nhau dựa vào cấu trúc của công thức 1, và các phương pháp này sẽ được hiểu là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Nghĩa là, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách kết hợp nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau được mô tả trong phần mô tả này hoặc trong lĩnh vực liên quan, mà sẽ được hiểu là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, và phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 không bị giới hạn vào các phương pháp được mô tả dưới đây.

Trong một phương án được lấy làm ví dụ, khi A của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế là cacbon, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm các bước sau đây:

1) cho hợp chất có công thức 2 dưới đây phản ứng với hợp chất có công thức 3 dưới đây khi có mặt chất xúc tác paladi để thu được hợp chất có công thức 4 dưới đây;

2) cho hợp chất có công thức 4 dưới đây thu được trong bước 1) phản ứng với hợp chất có công thức 5 dưới đây khi có mặt chất xúc tác paladi, sau đó thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 6 dưới đây; và

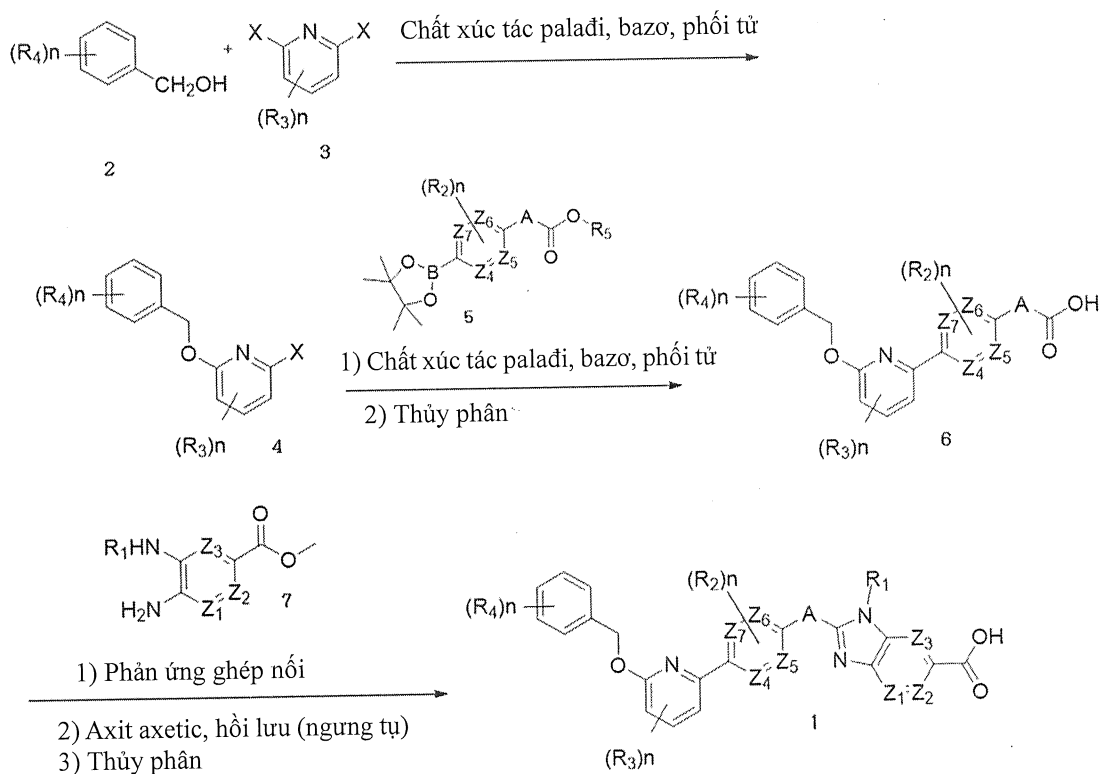
3) ghép đôi hợp chất có công thức 6 dưới đây thu được trong bước 2) với hợp chất có công thức 7 dưới đây, sau đó ngưng tụ và thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 1 dưới đây.

Các bazơ được sử dụng trong bước 1) và 2) có thể là nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ trialkylamin, diisopropyletylen amin (DIPEA, bazơ Hunig), pyridin, K₂CO₃, KOH, NaOH, Na₂CO₃, NaOAc, Ca(OH)₂, NaHCO₃, Cs₂CO₃ và LiOH, mà có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp của chúng, và các phối tử được sử dụng trong bước 1) và 2) có thể là triarylphosphin, trialkylphosphin, biaryl (dialkyl)phosphin, diphosphin, carbene dị vòng N, xyclopentadienide, axetylaxetonat, diamin, bipyridin, pyridin, DIOP, DiPAMP, BINAP, chiraphos hoặc tương tự, nhưng không bị giới hạn vào đó.

Phản ứng thủy phân của bước 2) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng NaOH, KOH hoặc LiOH ở 0 đến 80°C, 10 đến 70°C, 20 đến 60°C, nhiệt độ phòng hoặc 50°C, nhưng không bị giới hạn vào đó. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách khuấy trong khoảng thời gian thích hợp, mà có thể được kiểm soát thích hợp.

Phương pháp điều chế được mô tả trên đây có thể được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 1:

[Sơ đồ phản ứng 1]



Trong một phương án được lấy làm ví dụ, khi A của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế là oxy, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm các bước sau đây:

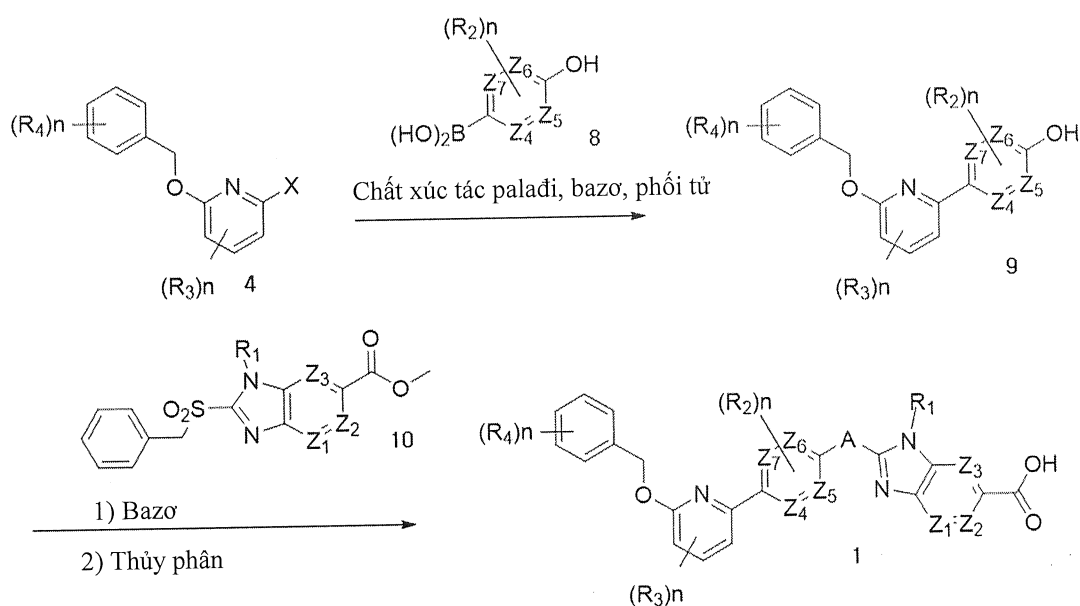
1') ghép đôi hợp chất có công thức 4 dưới đây với hợp chất có công thức 8 dưới đây để thu được hợp chất có công thức 9 dưới đây; và

2') thực hiện phản ứng thế của hợp chất có công thức 9 dưới đây thu được trong bước 1') với hợp chất có công thức 10 dưới đây khi có mặt bazơ, sau đó thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 1 dưới đây.

Tất cả các bazơ, các phối tử và các điều kiện thủy phân được sử dụng trong phương pháp điều chế này có thể là giống như được mô tả trong phương pháp điều chế được sử dụng khi A là cacbon.

Phương pháp điều chế được mô tả trên đây có thể được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng 2]



Hợp chất có công thức 10 được sử dụng trong sơ đồ phản ứng 2 có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế, bao gồm:

a) thực hiện phản ứng tạo vòng hợp chất có công thức 6 dưới đây, và sau đó là phản ứng thế với benzyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 11 dưới đây; và

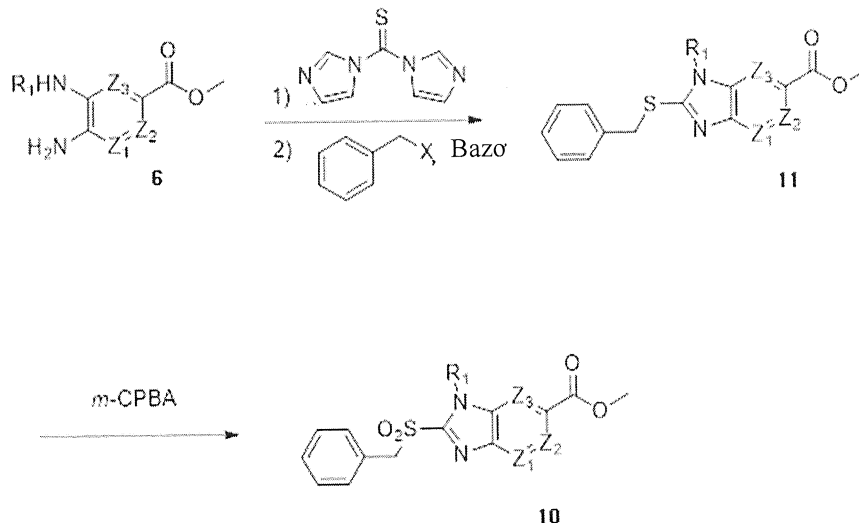
b) thực hiện phản ứng oxy hóa hợp chất có công thức 11 thu được trong bước a) để thu được hợp chất có công thức 10.

Phản ứng tạo vòng của bước a) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất ghép nối thích hợp. Các ví dụ về chất ghép nối có thể bao gồm 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (TCDI), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) hoặc các chất tương tự, nhưng không bị giới hạn vào đó. Ngoài ra, bazơ được sử dụng trong bước a) có thể là giống như đã được mô tả trong phương pháp điều chế được sử dụng khi A là cacbon.

Ngoài ra, phản ứng oxy hóa của bước b) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất oxy hóa thích hợp. Các ví dụ về chất oxy hóa có thể bao gồm axit m-cloperoxybenzoic (m-CPBA), hydro peroxit, kali peroxymonosulfat, natri periodat, natri percacbonat, kali permanganat, ruteni oxit hoặc các chất tương tự, nhưng không bị giới hạn vào đó. Chất oxy hóa có thể được sử dụng khi có mặt một hoặc nhiều chất phụ gia, ví dụ, KF, KHCO₃, NEt₃, AcONa, hoặc các chất tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận ra là chất phụ gia có thể được lựa chọn theo chất oxy hóa và các điều kiện phản ứng sẽ được sử dụng.

Phương pháp điều chế được mô tả trên đây có thể được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 3 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng 3]



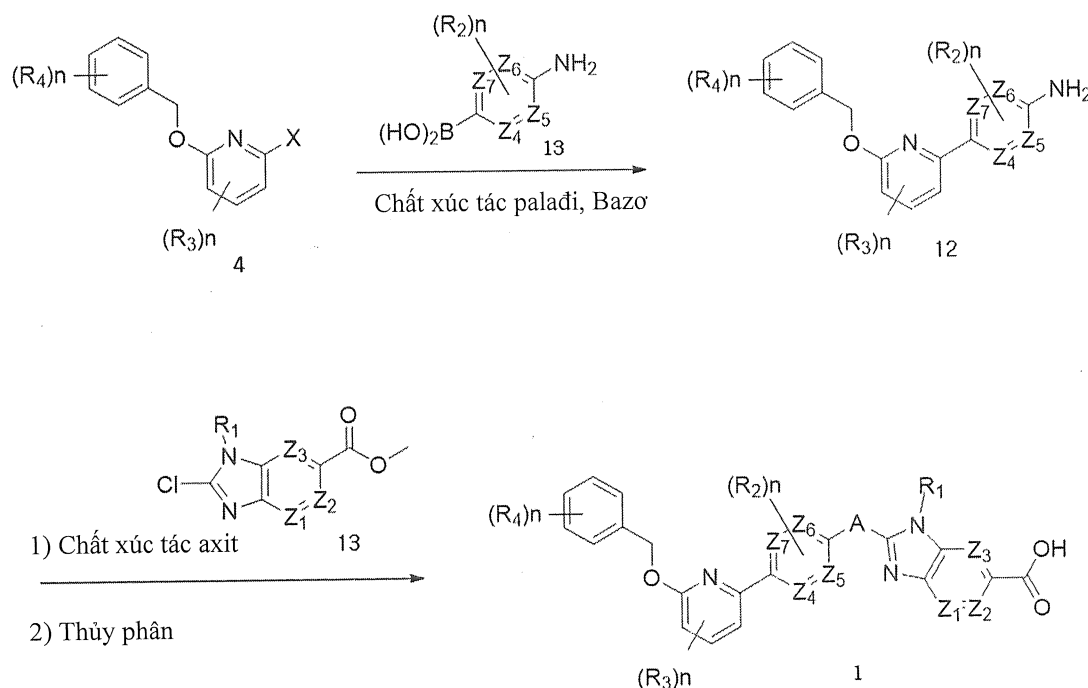
Trong một phương án được lấy làm ví dụ, khi A của hợp chất có công thức 1 là nitơ, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm các bước sau đây:

1'') ghép đôi hợp chất có công thức 4 dưới đây với hợp chất có công thức 12 dưới đây để thu được hợp chất có công thức 13 dưới đây; và

2'') thực hiện phản ứng thế của hợp chất có công thức 13 dưới đây thu được trong bước 1'') với hợp chất có công thức 14 khi có mặt chất xúc tác axit, sau đó thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 1 dưới đây.

Phương pháp điều chế được mô tả trên đây có thể được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 4 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng 4]



Tất cả các bazơ, các phối tử và các điều kiện thủy phân được sử dụng trong phương pháp điều chế này có thể là giống như được mô tả trong phương pháp điều chế được sử dụng khi A là cacbon.

Ngoài ra, chất xúc tác axit được sử dụng trong bước 2'') có thể là chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit sulfuric, axit paratoluensulfonic, axit hydrocloric, axit phosphoric và axit nitric, nhưng không bị giới hạn vào đó.

Trong các sơ đồ phản ứng 1 đến 4, m, n, R_a, R₁, R₂, R₃, R₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ và Z₇ là như được xác định trong công thức 1;

R₅ là alkyl; và

X là halo, và tốt hơn là, Cl, Br hoặc I.

Hợp chất không được mô tả cụ thể trong phương pháp điều chế của phần mô tả là hợp chất đã biết, hoặc hợp chất có thể được tổng hợp dễ dàng từ hợp chất đã biết bằng phương pháp tổng hợp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất có công thức 1 thu được bằng phương pháp đã mô tả trên đây có thể được phân lập hoặc tinh chế bằng nhiều phương pháp khác nhau bao gồm phương pháp kết tinh lại, phương pháp điện chuyển ion, sắc ký cột silica gel hoặc sắc ký nhựa trao đổi ion từ sản phẩm phản ứng.

Như được mô tả trên đây, các hợp chất theo sáng chế, và nguyên liệu khởi đầu hoặc các chất trung gian để điều chế chúng có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau, và các phương pháp này nên được hiểu là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế về phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất mới theo sáng chế là hữu ích để làm chất điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì hoặc nhiều bệnh chuyển hóa khác nhau như bệnh đái tháo đường và bệnh tăng lipid huyết nhờ tác dụng chủ vận GLP-1 tốt và các tính chất DMPK tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cách thức thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn kèm theo tham khảo các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm sau đây chỉ là minh họa, và chỉ được cung cấp để hiểu sáng chế dễ dàng hơn, và sáng chế không bị giới hạn vào đó.

Trong các ví dụ này, các từ viết tắt sau đây được định nghĩa để thể hiện các nguyên liệu sau đây.

DMF: dimetylformamit

THF: tetrahydrofuran

TEA: trietylamin

EtOAc: etyl axetat

MgSO₄: magie sulfat

MPLC: Sắc ký lỏng áp suất trung bình

Pd/C: paladi trên cacbon

AcOH: axit axetic

HCl: axit clohydric

CS₂: cacbon disulfua

NaH: natri hydrua

DCM: diclometan

mCPBA: axit 3-cloperbenzoic

NaHCO₃: natri bicarbonat

t-BuOK: kali *tert*-butoxit

Cs₂CO₃: xesi cacbonat

K₂CO₃: kali cacbonat

BINAP: (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl)

Pd₂(dba)₃: tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi

Fe: sắt

NH₄Cl: amoni clorua

CDI: carbodiimidazol

DCE: 1,2-dicloetan

POCl₃: phosphoryl clorua

NaOH: natri hydroxit

H₂O: nước

MeOH: metanol

HOBt: hydroxybenzotriazol

EDC: 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit

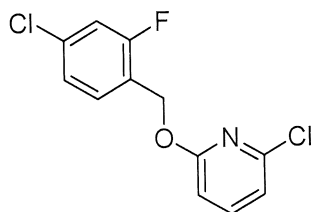
Dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

Na₂SO₄: natri sulfat

NMR: cộng hưởng từ hạt nhân

HATU: (1-[bis(dimethylamino)metyliden]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflô phosphat

[Ví dụ điều chế 1: Điều chế 2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin]



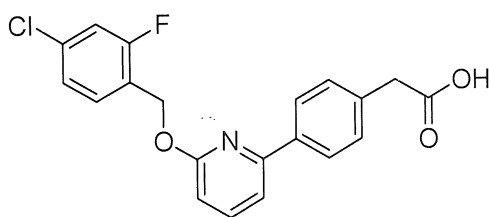
2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin

(4-clo-2-flophenyl)metanol (1236 mg, 7 mmol) được hòa tan trong 10 mL DMF, và NaH (hỗn dịch 60% trong dầu khoáng, 420 mg, 10,5 mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, 2,6-diclopyridin (1036 mg, 7 mmol) được bổ sung vào và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung

vào sau phản ứng, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được 2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (1,06 g, 4,21 mmol, 60%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H); LC-MS(ESI): 272,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 2: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic]



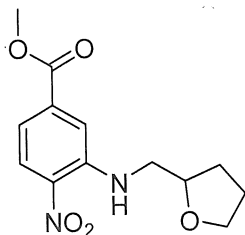
axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (520 mg, 2,06 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (163 mg, 0,2 mmol), Cs_2CO_3 (1879 mg, 5,77 mmol), và etyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)phenyl)axetat (707 mg, 2,43 mmol) được hòa tan trong 20 mL THF/ H_2O (9/1), sau đó là phản ứng thế nitrơ. Các chất phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở 85°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và sau đó việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc.

Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, etyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat. Chất trung gian tạo thành được hòa tan trong 8 mL MeOH mà không cần tinh chế thêm, và 8 mL 1N NaOH được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 22 giờ ở 50°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến pH 4 bằng cách sử dụng 1N HCl, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (358 mg, 0,962 mmol, 47%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); LC-MS(ESI): 372,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 3: Điều chế methyl 4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat]

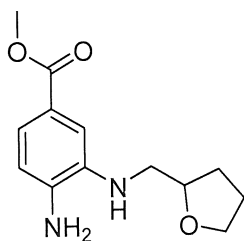


methyl 4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat

methyl 3-fluoro-4-nitrobenzoat (1 g, 5,02 mmol) được hòa tan trong DMF, (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (660 mg, 6,53 mmol) và K_2CO_3 (693 mg, 5,02 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Các chất phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở $50^\circ C$. Nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng MPLC, nhờ đó thu được methyl 4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,38 g, 4,92 mmol, 98%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 – 8,12 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 4H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 1H),

[Ví dụ điều chế 4: Điều chế methyl 4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat]

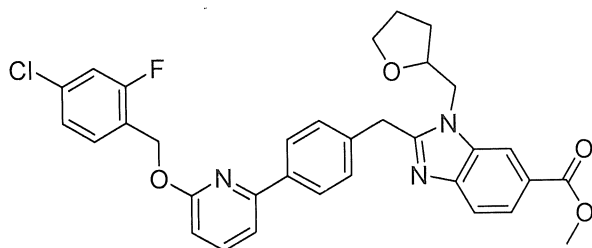


methyl 4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat

Methyl 4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,38 g, 4,92 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 3 được hòa tan trong 50 mL MeOH/DCM (1/1), 10% Pd/C (138 mg) được bổ sung vào và được khuấy trong 17,5 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, Pd/C được lọc qua Celite và sau đó việc cô đặc dưới áp suất giảm được thực hiện, nhờ đó thu được methyl 4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,23 g, 4,92 mmol, 100%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,20 (qd, $J = 7,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 7H), 3,26 (dd, $J = 11,9, 3,2$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 11,9, 8,2$ Hz, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 1H); LC-MS(ESI): 251,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 5: Điều chế methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat]



metyl

2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-

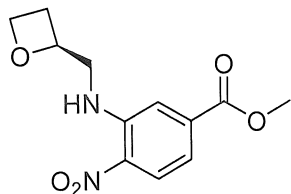
((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Metyl 4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (121 mg, 0,48 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 4 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (150 mg, 0,40 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong 2 mL DMF, và EDC (155 mg, 0,81 mmol) và HOBt (108,9 mg, 0,81 mmol) được bổ sung vào và sau đó được khuấy trong 15,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian tạo thành được hòa tan trong 20 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (135 mg, 0,23 mmol, 48%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 3H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 3H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,51 (dd, $J = 36,6, 15,9$ Hz, 2H), 4,21 (dd, $J = 14,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (dd, $J = 15,1, 6,9$

Hz, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 1H); LC-MS(ESI): 586,32 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 6: Điều chế methyl (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat]

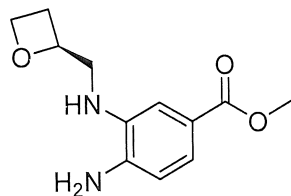


methyl (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat

(S)-oxetan-2-ylmethylamin (539 mg, 6,19 mmol) được hòa tan trong DMF (7 mL) và THF (~10 mL), và TEA (2,59 mL, 18,56 mmol) và methyl 3-fluoro-4-nitrobenzoat (1,23 g, 6,19 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat (813 mg, 3,05 mmol, 49%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (br s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,16-5,20 (m, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 2,76-2,80 (m, 1H), 2,59-2,75 (m, 1H); LC-MS(ESI): 267,26 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 7: Điều chế methyl (S)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat]



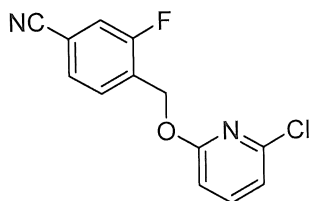
methyl (S)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat

Methyl (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat (813 mg, 3,05 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 6 được hòa tan trong THF (13 mL), 10% Pd/C (325 mg) được bổ sung vào, và được khuấy trong 4 giờ trong hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được lọc qua Celite sử dụng EtOAc và được

cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được methyl (*S*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat (720 mg, 3,05 mmol, 100%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 3,86 (s, 5H), 3,53 (br s, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H); LC-MS(ESI): 237,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 8: Điều chế 4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril]

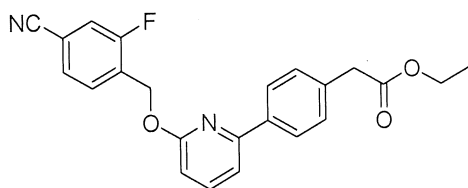


4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril

2,6-diclopyridin (1,18 g, 7,94 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL), (2-flo-4-isoxyanophenyl)metanol (600 mg, 3,97 mmol) và Cs_2CO_3 (2,59 g, 7,94 mmol) được bổ sung vào, và sau đó phản ứng thế nitor được thực hiện thích hợp. BINAP (124 mg, 0,198 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (109 mg, 0,119 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng thế nitor lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 90°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được 4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (678 mg, 2,58 mmol, 65%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H),

[Ví dụ điều chế 9: Điều chế ethyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat]

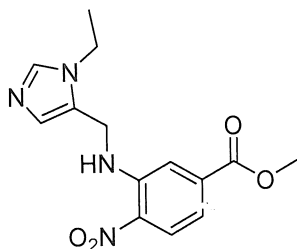


ethyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat

4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)metyl)-3-flobenzonitril (160 mg, 0,609 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 8 được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước (2 mL/2 mL), và etyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)phenyl)axetat (194 mg, 0,670 mmol) và Na_2CO_3 (129 mg, 1,218 mmol) được bổ sung vào, sau đó là phản ứng thế nitrơ thích hợp. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0,030 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng thế nitrơ lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 90°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được etyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat (132 mg, 0,338 mmol, 55%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LC-MS(ESI): 391,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 10: Điều chế metyl 3-(((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat]

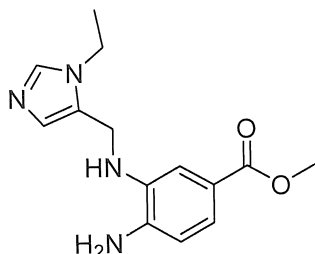


metyl 3-(((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (700 mg, 3,52 mmol) được hòa tan trong THF (12 mL), và (1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metanamin dihydroclorua (696 mg, 3,52 mmol) và TEA (1,47 mL, 10,55 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 80°C dưới nitrơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó dung môi phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 3-(((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat (442 mg, 1,452 mmol, 41%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,99 (m, 5H), 1,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS(ESI): 305,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 11: Điều chế methyl 4-amino-3-(((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)amino)benzoat]

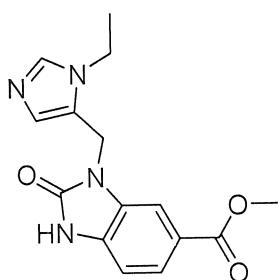


methyl 4-amino-3-(((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)amino)benzoat

Methyl 3-(((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)amino)-4-nitrobenzoat (440 mg, 1,446 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 10 được hòa tan trong MeOH/ H_2O (6 mL/2 mL), và Fe (242 mg, 4,34 mmol) và NH_4Cl (1,55 g, 28,9 mmol) được bổ sung vào, và sau đó việc khuấy được thực hiện trong 3 giờ ở 80°C dưới nitơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , và việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 4-amino-3-(((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)amino)benzoat (254 mg, 0,925 mmol, 64%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LC-MS(ESI): 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 12: Điều chế methyl 3-((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylat]

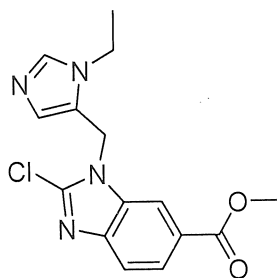


methyl 3-(((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylat

Metyl 4-amino-3-(((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)amino)benzoat (80 mg, 0,292 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 11 được hòa tan trong THF (1 mL), và CDI (118 mg, 0,729 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 3-(((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylat (53 mg, 0,176 mmol, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (br s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

[Ví dụ điều chế 13: Điều chế metyl 2-clo-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

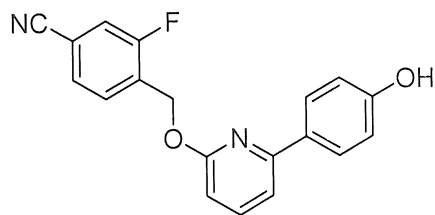


metyl 2-clo-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl 3-(((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxylat (62 mg, 0,206 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 12 được hòa tan trong DCE (1 mL), và TEA (2 mL, 14,35 mmol) và POCl₃ (1,35 mL, 14,45 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 80°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, và dung môi phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Việc tinh chế bằng MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được metyl 2-clo-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (30 mg, 0,094 mmol, 46%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 5H), 1,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

[Ví dụ điều chế 14: Điều chế 3-flo-4-(((6-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzonitril]

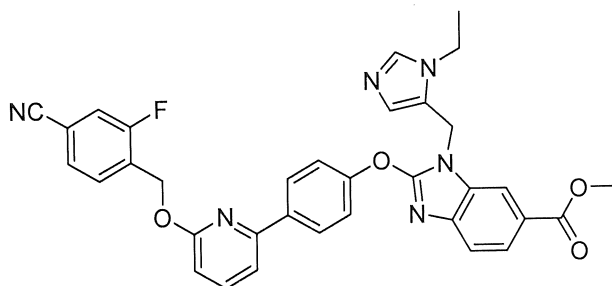


3-flo-4-(((6-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzonitril

4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)metyl)-3-flobenzonitril (150 mg, 0,571 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 8 được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước (1 mL/1 mL), và axit (4-hydroxyphenyl)boronic (95 mg, 0,685 mmol) và K_2CO_3 (95 mg, 0,685 mmol) được bổ sung vào, sau đó là phản ứng thế nitrơ thích hợp. $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,023 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng thế nitrơ lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 24 giờ ở $90^\circ C$. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được 3-flo-4-(((6-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzonitril (65 mg, 0,203 mmol, 35%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H); LC-MS(ESI): 321,28 $[M+H]^+$

[Ví dụ điều chế 15: Điều chế metyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



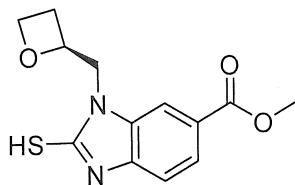
metyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

3-Flo-4-(((6-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzonitril (20 mg, 0,062 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 14 được hòa tan trong DCM (1 mL), và TEA (0,522 mL, 3,75 mmol) và metyl 2-clo-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (20 mg, 0,062 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 13 được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 40°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, và dung môi phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Việc tinh chế bằng MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được methyl 2-(4-(6-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-ethyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (10 mg, 0,017 mmol, 27%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,90-7,66 (m, 8H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

[Ví dụ điều chế 16: Điều chế methyl (*S*)-2-mercapto-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

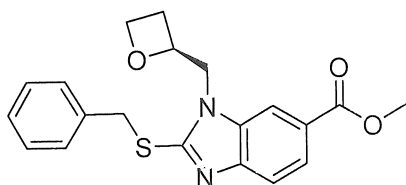


methyl (*S*)-2-mercapto-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Methyl (*S*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmethyl)amino)benzoat (300 mg, 1,270 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 7 được hòa tan trong THF (5 mL), và TEA (0,354 mL, 2,54 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. CS₂ (0,115 mL, 1,905 mmol) được bổ sung chậm từng giọt ở 0°C, và sau đó được khuấy trong 24 giờ ở 90°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng. Sau khi nước được bổ sung vào, sản phẩm tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*S*)-2-mercapto-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (235 mg, 0,844 mmol, 67%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 3H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,81-2,68 (m, 2H); LC-MS(ESI): 279,24 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 17: Điều chế methyl (*S*)-2-benzylthio-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

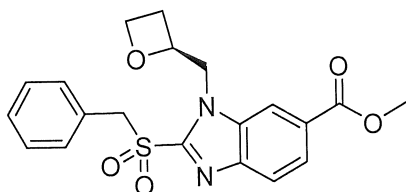


metyl (S)-2-(benzylthio)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl (S)-2-mercapto-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (235 mg, 0,844 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 16 được hòa tan trong THF (5 mL), và NaH (hỗn dịch 60% trong dầu khoáng, 68 mg, 1,689 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. BnBr (0,131 mL, 1,098 mmol) được bổ sung chậm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (S)-2-benzylthio-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (248 mg, 0,673 mmol, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H); LC-MS(ESI): 369,32 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 18: Điều chế metyl (S)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



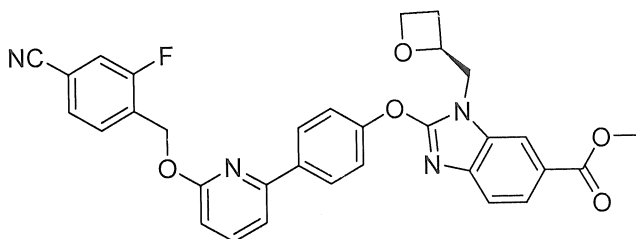
metyl (S)-2-(benzylsulfonyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

mCPBA (348 mg, 2,019 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL), và metyl (S)-2-benzylthio-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (248 mg, 0,673 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 17 được hòa tan trong DCM (3 mL) ở 0°C và được bổ sung chậm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch

tạo thành được trung hòa đến pH ~7 với NaHCO₃. Sản phẩm tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (250 mg, 0,624 mmol, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,39-7,20 (m, 5H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 1H); LC-MS(ESI): 401,31 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 19: Điều chế methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



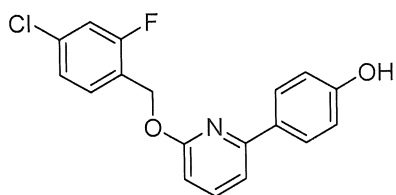
methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

3-flo-4-(((6-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzonitril (44 mg, 0,137 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 14 được hòa tan trong DMF (2 mL), và *t*-BuOK (23 mg, 0,206 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl (*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (55 mg, 0,137 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 18 được bổ sung vào, và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (41 mg, 0,073 mmol, 53%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,94 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,70-7,55 (m, 5H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d,

$J = 7,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,27-5,25 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,50-4,12 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,82-2,81 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 20: Điều chế 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol]

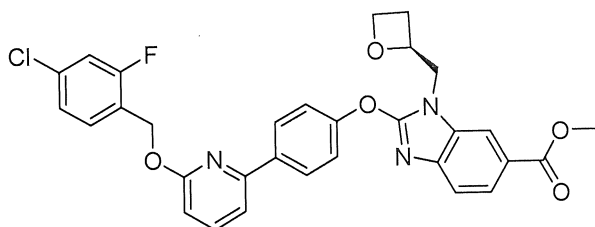


4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (100 mg, 0,368 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong THF/H₂O (3 mL/0,3 mL), và axit (4-hydroxyphenyl)boronic (56 mg, 0,404 mmol) và Cs₂CO₃ (300 mg, 0,919 mmol) được bổ sung vào, sau đó là phản ứng thể nitor thích hợp. Pd(dppf)Cl₂-DCM (30 mg, 0,037 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng thể nitor lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 6 giờ ở 90°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol (30 mg, 0,091 mmol, 25%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,83 (s, 1H)

[Ví dụ điều chế 21: Điều chế methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



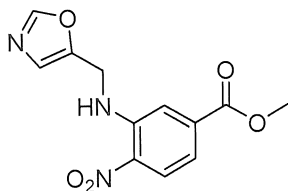
metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol (60 mg, 0,182 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 20 được hòa tan trong DMF (2 mL), và *t*-BuOK (31 mg, 0,273 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitor ở nhiệt độ phòng. Metyl

(*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (73 mg, 0,182 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 18 được bổ sung vào và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (86 mg, 0,150 mmol, 82%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13-8,09 (m, 3H), 7,94 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H)

[Ví dụ điều chế 22: Điều chế methyl 4-nitro-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat]

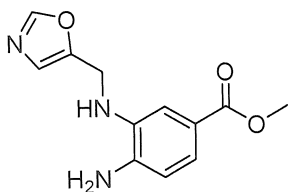


methyl 4-nitro-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat

Methyl 3-flo-4-nitrobenzoat (904 mg, 4,54 mmol) được hòa tan trong THF (15 mL), và oxazol-5-ylmetanamin hydroclorua (600 mg, 4,33 mmol) và TEA (1,81 mL, 12,98 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 4-nitro-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat (682 mg, 2,46 mmol, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25-8,23 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)

[Ví dụ điều chế 23: Điều chế methyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat]

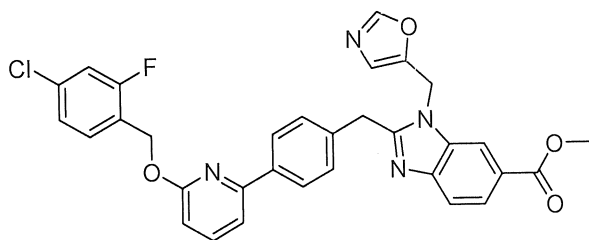


metyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat

Metyl 4-nitro-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (682 mg, 2,46 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 22 được hòa tan trong THF (12 mL), và 10% Pd/C (262 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được metyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (600 mg, 2,43 mmol, 99%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,46 (s, 1H); LC-MS(ESI): 248,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 24: Điều chế metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

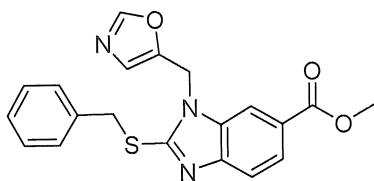
metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (40 mg, 0,108 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong DMF (1 mL), và metyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (30 mg, 0,118 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23, HATU (82 mg, 0,215 mmol) và TEA (0,08 mL, 0,538 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng tạo thành được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat. Metyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-

yl)phenyl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat được hòa tan trong AcOH (1,5 mL, 26,6 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (49 mg, 0,084 mmol, 63%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 4H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 5H).

[Ví dụ điều chế 25: Điều chế metyl 2-(benzylthio)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



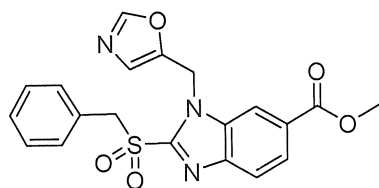
metyl 2-(benzylthio)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (300 mg, 1,213 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23 được hòa tan trong THF (12 mL), và TCDI (360 mg, 1,820 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Việc tinh chế dịch cô đặc tạo thành được thực hiện bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-mercapto-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (350 mg, 1,210 mmol, 100%). Metyl 2-mercapto-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat được hòa tan trong THF (7 mL) mà không cần tinh chế thêm, và NaH (hỗn dịch 60% trong dầu khoáng, 97 mg, 2,420 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. BnBr (0,187 mL, 1,573 mmol) được bổ sung chậm từng giọt vào, và sau đó được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng

MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(benzylthio)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (450 mg, 1,186 mmol, 98%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)

[Ví dụ điều chế 26: Điều chế metyl 2-(benzylsulfonyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

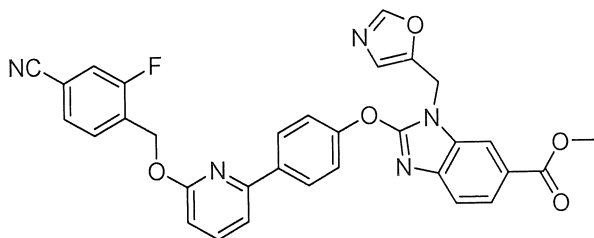


metyl 2-(benzylsulfonyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

mCPBA (877 mg, 3,56 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL), và sau đó metyl 2-(benzylthio)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (450 mg, 1,186 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 25 được hòa tan trong DCM (5 mL) và được bổ sung chậm từng giọt ở 0°C , sau đó khuấy trong 4 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được trung hòa đến pH ~ 7 với NaHCO_3 . Sản phẩm tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 , và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(benzylsulfonyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (285 mg, 0,693 mmol, 58%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,35 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); LC-MS(ESI): 412,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 27: Điều chế metyl 2-(4-(6-((4-cyano-2-florobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

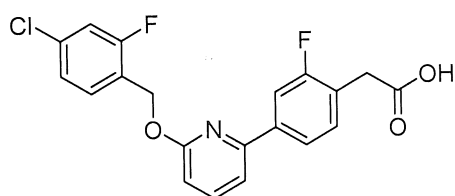


metyl 2-(4-(6-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

3-flo-4-(((6-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzonitril (70 mg, 0,219 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 14 được hòa tan trong DMF (2 mL), và *t*-BuOK (37 mg, 0,328 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl 2-(benzylsulfonyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (90 mg, 0,219 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 26 được bổ sung vào, và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và sản phẩm tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(4-(6-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (64 mg, 0,111 mmol, 51%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09-8,05 (m, 3H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,96 (s, 3H),

[Ví dụ điều chế 28: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetic]



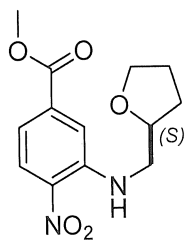
axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetic

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (908 mg, 3,34 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1, và Pd(dppf)Cl₂-DCM (273 mg, 0,334 mmol), Cs₂CO₃ (2718 mg, 8,34 mmol), và axit (4-(2-ethoxy-2-oxoetyl)-3-flophenyl)boronic (830 mg, 3,67 mmol) được hòa tan trong 13 mL THF/H₂O (9/1) và được đưa vào phản ứng thể nitơ. Các chất phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, etyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetat. Chất trung gian này

được hòa tan trong 10 mL THF/H₂O (1/1) mà không cần tinh chế thêm, và NaOH (210 mg, 5,24 mmol) được bổ sung vào. Chất phản ứng này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N HCl, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetic (650 mg, 1,668 mmol, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,74 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); LC-MS(ESI): 390,26 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 29: Điều chế metyl (*S*)-4-nitro-3(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat]

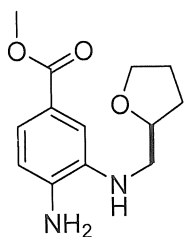


metyl (*S*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1,39 g, 7,0 mmol) được hòa tan trong DMF (2,5 mL), và (*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (0,868 mL) và K₂CO₃ (967 mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Các chất phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 50°C. Nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (*S*)-4-nitro-3(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (1,69 g, 6,86 mmol, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 - 8,12 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 4,22 (qd, *J* = 6,9, 4,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,53 (td, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 1H); LC-MS(ESI): 281,28 [M+H]⁺

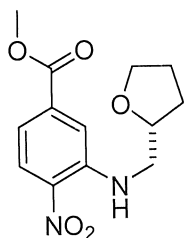
[Ví dụ điều chế 30: Điều chế metyl (*S*)-4-amino-3(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat]

metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat

Metyl (*S*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,69 g, 6,86 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 29 được hòa tan trong THF (50 mL), và 10% Pd/C (169 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 17,5 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, Pd/C được lọc qua Celite, và sau đó việc cô đặc dưới áp suất giảm được thực hiện, nhờ đó thu được metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,68 g, 6,72 mmol, 98%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,20 (qd, $J = 7,3, 3,2$ Hz, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 5H), 3,53 (brs, 1H), 3,26 (dd, $J = 11,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 1H); LC-MS(ESI): 251,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 31: Điều chế metyl (*R*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat]

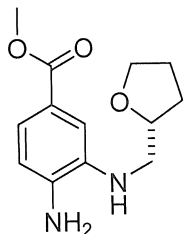
metyl (*R*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1,39 g, 7,0 mmol) được hòa tan trong DMF (2,5 mL), và (*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (0,868 mL) và K_2CO_3 (967 mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Các chất phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 50°C . Nước được bổ sung vào và sau đó việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (*R*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,82 g, 6,47 mmol, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 - 8,14 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 4,22 (qd, $J = 6,9, 4,1$ Hz, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 4H), 3,88 - 3,78

(m, 1H), 3,53 (dt, $J = 12,8, 4,7$ Hz, 1H), 3,46 - 3,30 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 1H); LC-MS(ESI): 281,28 $[M+H]^+$

[Ví dụ điều chế 32: Điều chế methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat]

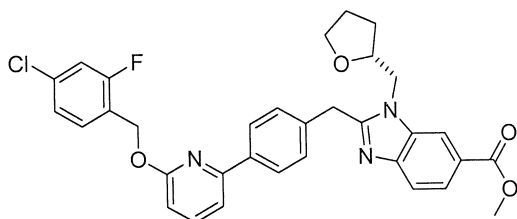


methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat

Methyl (*R*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,82 g, 6,47 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 31 được hòa tan trong THF (50 mL), và 10% Pd/C (182 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 12 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, Pd/C được lọc qua Celite, và sau đó việc cô đặc dưới áp suất giảm được thực hiện, nhờ đó thu được methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,58 g, 6,34 mmol, 98%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,00 - 3,79 (m, 5H), 3,56 (brs, 1H), 3,27 (dd, $J = 11,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 11,9, 8,2$ Hz, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 1H); LC-MS(ESI): 251,29 $[M+H]^+$

[Ví dụ điều chế 33: Điều chế methyl (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



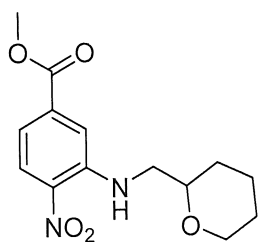
methyl (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (150 mg, 0,6 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 32 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (186 mg, 0,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong 2 mL of DMF, và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (135 mg,

1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*R*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm, và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (144 mg, 0,25 mmol, 49%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,54 - 5,43 (m, 2H), 4,51 (dd, $J = 38,1, 15,9$ Hz, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (dd, $J = 15,1, 6,9$ Hz, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H); LC-MS(ESI): 586,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 34: Điều chế methyl 4-nitro-3-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl)amino)benzoat]

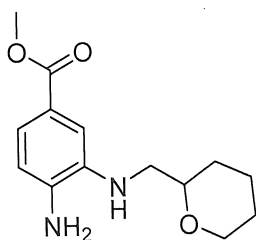


methyl 4-nitro-3-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl)amino)benzoat

Methyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1,0 g, 5,0 mmol) được hòa tan trong DMF (1,8 mL), và (tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanamin (0,868 mL) và K_2CO_3 (693 mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Các chất phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 50°C . Nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 4-nitro-3-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl)amino)benzoat (1,37 g, 4,9 mmol, 98%).

^1H MR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,29 - 8,15 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,50 (td, $J = 11,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,42 (ddd, $J = 12,7, 5,7, 3,9$ Hz, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,72 - 1,40 (m, 5H); LC-MS(ESI): 295,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 35: Điều chế metyl 4-amino-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)amino)benzoat]

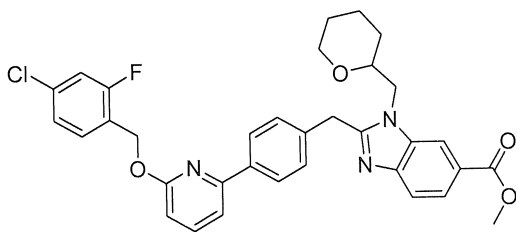


metyl 4-amino-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)amino)benzoat

4-nitro-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)amino)benzoat (1,45 g, 4,94 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 34 được hòa tan trong MeOH (50 mL) và DCM (30 mL), và 10% Pd/C (145 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, Pd/C được lọc qua Celite, và sau đó việc cô đặc dưới áp suất giảm được thực hiện, nhờ đó thu được metyl 4-amino-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)amino)benzoat (1,28 g, 4,84 mmol, 98%) .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,69 (m, 5H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,19 (dd, $J = 12,2, 3,1$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 12,2, 8,2$ Hz, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,68 - 1,39 (m, 5H); LC-MS(ESI): 265,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ điều chế 36: Điều chế metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat]



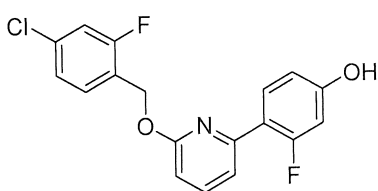
metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Metyl 4-amino-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)amino)benzoat (158 mg, 0,6 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 35 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-

flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (186 mg, 0,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong 2 mL DMF, và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBT (135 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện với EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C. Nước được bổ sung vào và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (156 mg, 0,26 mmol, 52%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 1,84 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,66-1,29 (5H); LC-MS(ESI): 600,36 [M+H]⁺

[Ví dụ điều chế 37: Điều chế 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenol]



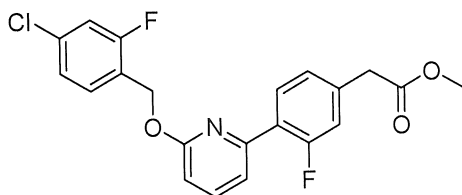
4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenol

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (2,00 g, 7,35 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1, Pd(dppf)Cl₂-DCM (600 mg, 0,735 mmol), Cs₂CO₃ (5,99 g, 18,38 mmol) và 3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)phenol (1,84 g, 7,72 mmol) được hòa tan trong 22 mL THF/H₂O (9/1), và được đưa vào phản ứng thế nito. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite sử dụng EtOAc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng MPLC,

nhờ đó thu được 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenol (2,12 g, 6,10 mmol, 83%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,89 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,69 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,60 (td, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H),

[Ví dụ điều chế 38: Điều chế metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetat]

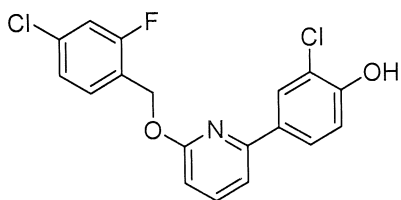


metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetat

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (673 mg, 2,47 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1, Pd(dppf)Cl₂-DCM (202 mg, 0,247 mmol), Cs₂CO₃ (2,01 g, 6,18 mmol), và metyl 2-(3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)phenyl)axetat (800 mg, 2,72 mmol) được hòa tan trong 8 mL THF/H₂O (9/1) và được đưa vào phản ứng thế nito. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetat (720 mg, 1,78 mmol, 72%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,99 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,16-7,27 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 5H).

[Ví dụ điều chế 39: Điều chế 2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol]

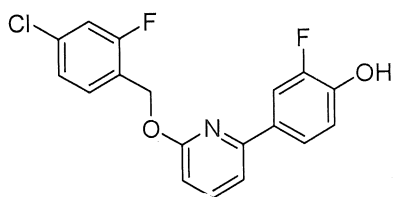


2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (1,20 g, 4,41 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1, Pd(dppf)Cl₂-DCM (360 mg, 0,441 mmol), Cs₂CO₃ (3,59 g, 11,03 mmol), và axit (3-clo-4-hydroxyphenyl)boronic (798 mg, 4,63 mmol) được hòa tan trong 18 mL THF/H₂O (9/1) và được đưa vào phản ứng thế nitrơ. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được 2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol (250 mg, 0,686 mmol, 16%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,43-7,58 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 14,2, 8,1 Hz, 1H), 5,54-5,58 (m, 2H).

[Ví dụ điều chế 40: Điều chế 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenol]

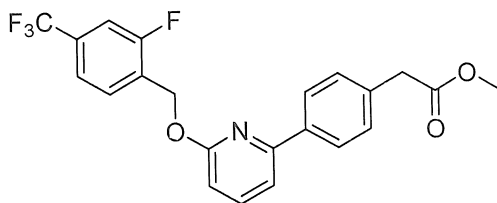


4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenol

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (1,00 g, 3,68 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1, Pd(dppf)Cl₂-DCM (300 mg, 0,368 mmol), Cs₂CO₃ (2,99 g, 9,19 mmol) và axit (3-flo-4-hydroxyphenyl)boronic (602 mg, 3,86 mmol) được hòa tan trong 14 mL THF/H₂O (9/1), và được đưa vào phản ứng thế nitrơ. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenol (190 mg, 0,546 mmol, 15%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,79 (dd, *J* = 13,0, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H).

[Ví dụ điều chế 41: Điều chế methyl 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat]

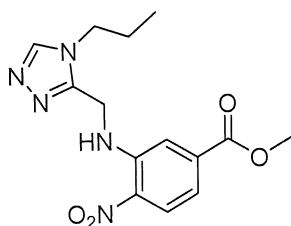


metyl 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat

2-clo-6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin (1,78 g, 5,82 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (476 mg, 0,582 mmol), Cs₂CO₃ (4,74 g, 14,56 mmol), và metyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane-2-yl)phenyl)axetat (1,77 g, 6,41 mmol) được hòa tan trong 15 mL THF/H₂O (9/1), và được đưa vào phản ứng thế nitrơ. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat (1,71 g, 4,07 mmol, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (dd, *J* = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,73-7,59 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 5H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,68-5,53 (2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H).

[Ví dụ điều chế 42: Điều chế metyl 4-nitro-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat]



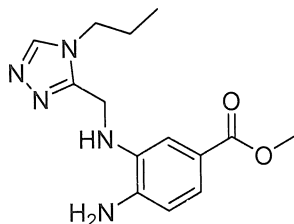
metyl 4-nitro-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (934 mg, 4,69 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL)/MeOH (6,67 mL), và (4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metanamin dihydroclorua (696 mg, 4,69 mmol) và TEA (3,27 mL, 23,46 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng dưới nitrơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó dung môi phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được

metyl 4-nitro-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (918 mg, 2,87 mmol, 61%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,54 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,81-1,91 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

[Ví dụ điều chế 43: Điều chế metyl 4-amino-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat]

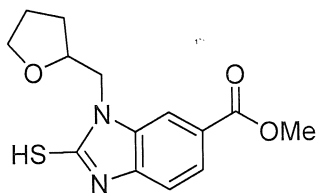


metyl 4-amino-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat

Metyl 4-nitro-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (918 mg, 2,87 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 42 được hòa tan trong THF (10 mL), và 10% Pd/C (922 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 4-amino-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (500 mg, 1,73 mmol, 60%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, $J = 25,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,80-3,88 (m, 3H), 1,82-1,91 (m, 2H), 0,92-1,02 (m, 3H).

[Ví dụ điều chế 44: Điều chế metyl 2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



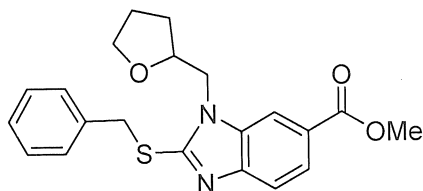
metyl 2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl 4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (322 mg, 1,213 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 4 được hòa tan trong THF (6,4 mL), và TCDI (344

mg, 1,930 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 4,5 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Việc tinh chế dịch cô đặc tạo thành được thực hiện bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (321 mg, 1,098 mmol, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11,34 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 14,3, 3,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (dd, *J* = 14,8, 6,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,76 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 1,89 - 1,95 (m, 2H), 1,80 - 1,88 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 45: Điều chế metyl 2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

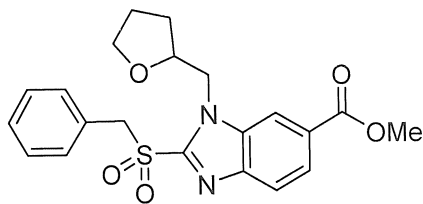


metyl 2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl 2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (320 mg, 1,095 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 được hòa tan trong THF (6,8 mL), và NaH (hỗn dịch 60% trong dầu khoáng, 88 mg, 2,189 mmol) được bổ sung vào ở 0°C, sau đó khuấy trong 10 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. BnBr (0,169 mL, 1,423 mmol) được bổ sung chậm từng giọt vào, và khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (389 mg, 1,023 mmol, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,44 (m, 5H), 4,66 (s, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 1,99 (dt, *J* = 18,9, 6,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,59 - 1,67 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 46: Điều chế methyl 2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

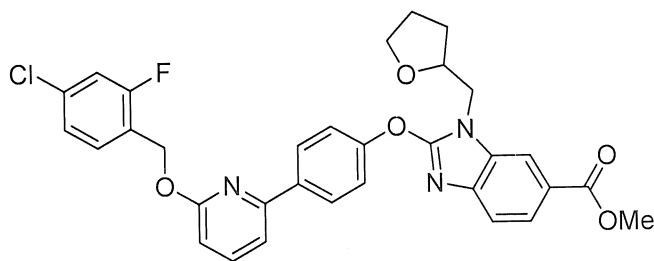


methyl 2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Methyl 2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (410 mg, 1,072 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 45 được hòa tan trong CH₂Cl₂, và m-CPBA (555 mg, 3,22 mmol) được bổ sung vào ở 0°C, sau đó khuấy trong 2 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được trung hòa đến pH 7 bằng cách bổ sung NaHCO₃(aq). Việc chiết được thực hiện với CH₂Cl₂, và việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (322 mg, 0,777 mmol, 72,5%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 5H), 4,87 (dd, *J* = 19,8, 14,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,38 (m, 2H), 4,06 (qd, *J* = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 14,2, 7,8 Hz, 1H), 1,97 - 2,02 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,50 - 1,58 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 47: Điều chế methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]



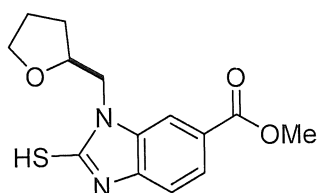
methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol (66 mg, 0,2 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 20 được hòa tan trong DMF (2,94 mL), và *t*-BuOK (33,7 mg, 0,3

mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 10 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl 2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (82,9 mg, 0,20 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 46 được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (94,4 mg, 0,161 mmol, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 - 8,10 (m, 3H), 7,92 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,37 - 4,42 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (dd, *J* = 15,1, 6,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 15,1, 6,9 Hz, 1H), 2,11 (dt, *J* = 19,2, 6,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 1,74 - 1,81 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 48: Điều chế metyl (*S*)-2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

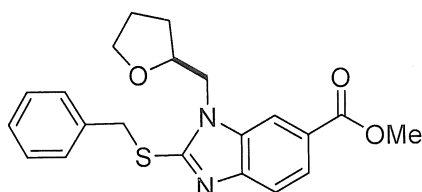


metyl (*S*)-2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat (677 mg, 2,70 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 30 được hòa tan trong THF (6,1 mL), và TCDI (723 mg, 4,06 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 4 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc và việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (*S*)-2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (648 mg, 2,216 mmol, 82%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,14 (brs, 1H), 8,03 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 14,2, 3,7$ Hz, 1H), 4,44 (qd, $J = 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 2,08 - 2,15 (m, 1H), 1,78 - 1,96 (m, 3H).

[Ví dụ điều chế 49: Điều chế methyl (*S*)-2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

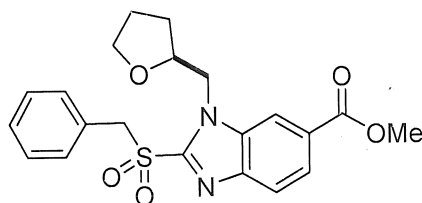


methyl (*S*)-2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Methyl (*S*)-2-mercapto-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (458 mg, 2,2 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 48 được hòa tan trong THF (10,0 mL), và NaH (hỗn dịch 60% trong dầu khoáng, 176 mg, 4,4 mmol) được bổ sung vào ở 0°C, sau đó khuấy trong 10 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. BnBr (0,340 mL, 2,86 mmol) được bổ sung chậm từng giọt vào, và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với Na_2SO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*S*)-2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (590,8 mg, 1,98 mmol, 90%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,43 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 4,23 - 4,28 (m, 1H), 4,13 - 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,70 - 3,76 (m, 1H), 1,98 (dt, $J = 19,3, 6,8$ Hz, 1H), 1,82 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,66 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 50: Điều chế methyl (*S*)-2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

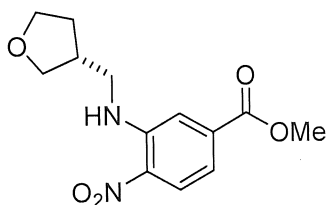


metyl (S)-2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl (S)-2-(benzylthio)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (590 mg, 1,98 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 49 được hòa tan trong CH₂Cl₂, và m-CPBA (1023 mg, 5,93 mmol) được bổ sung vào ở 0°C, sau đó khuấy trong 5 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được trung hòa đến pH 7 bằng cách bổ sung NaHCO₃(aq). Việc chiết được thực hiện với CH₂Cl₂, và việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (S)-2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (458 mg, 1,386 mmol, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 5H), 4,87 (dd, *J* = 20,1, 14,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,37 (m, 2H), 4,06 (qd, *J* = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (dd, *J* = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 14,3, 7,6 Hz, 1H), 1,97 - 2,05 (m, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,50 - 1,59 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 51: Điều chế metyl (R)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat]



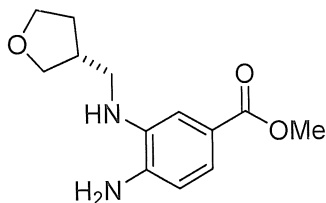
metyl (R)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1315 mg, 6,60 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL), và (R)-(tetrahydrofuran-3-yl)metanamin hydroclorua (1000 mg, 7,267 mmol) và K₂CO₃ (1004 mg, 7,267 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Các chất phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào và việc chiết được thực hiện với EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (R)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat (1,0 g, 3,57 mmol, 54%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,98 (m, 5H), 3,79 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,71 -

3,61 (m, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 2,64 - 2,69 (m, 1H), 2,14 - 2,21 (m, 1H), 1,70 - 1,79 (m, 1H),

[Ví dụ điều chế 52: Điều chế methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat]

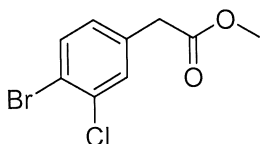


methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat

Methyl (*R*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat (1,0 g, 3,57 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 51 được hòa tan trong 10 mL THF, và 10% Pd/C (100 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, Pd/C được lọc qua Celite, và sau đó việc cô đặc dưới áp suất giảm được thực hiện, nhờ đó thu được methyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat (879 mg, 3,51 mmol, 98%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,02 - 4,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 - 3,97 (m, 3H), 3,79 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,27 - 3,34 (m, 3H), 2,69 - 2,75 (m, 1H), 2,24 - 2,30 (m, 1H), 1,87 (dt, $J = 19,4, 6,9$ Hz, 1H).

[Ví dụ điều chế 53: Điều chế methyl 2-(4-brom-3-clophenyl)axetat]

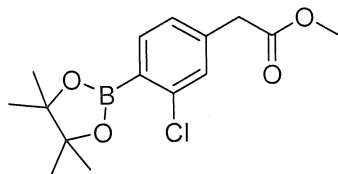


methyl 2-(4-brom-3-clophenyl)axetat

Axit 2-(4-brom-3-clophenyl)axetic (5 g, 20,04 mmol) được hòa tan trong MeOH (100 mL), và axit sulfuric (1 mL) được bổ sung vào, sau đó hồi lưu trong 24 giờ. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ được bổ sung vào ở 0°C để trung hòa sản phẩm tạo thành đến pH 7, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu hữu cơ được chiết với CH_2Cl_2 , và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 2-(4-brom-3-clophenyl)axetat (4418 mg, 16,77 mmol, 84%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

[Ví dụ điều chế 54: Điều chế methyl 2-(3-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)phenyl)axetat]

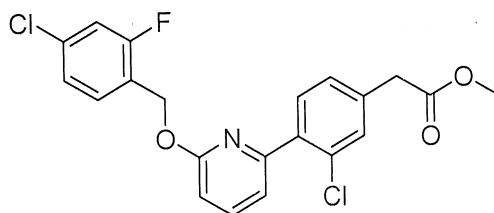


methyl 2-(3-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat

Metyl 2-(4-brom-3-clophenyl)axetat (2108 mg, 8 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 53 được hòa tan trong DMSO (47 mL), và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (2437 mg, 9,6 mmol) và KOAc (2198 mg, 22,4 mmol) được bổ sung vào, sau đó là phản ứng thế nitrơ ba lần. $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (653 mg, 0,8 mmol) được bổ sung vào và phản ứng thế nitrơ lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 21 giờ ở 85°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc. Nước được bổ sung vào và việc chiết được thực hiện với EtOAc. Dịch chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 2-(3-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane-2-yl)phenyl)axetat (1630 mg, 5,25 mmol, 65,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 1,35 (brs, 12H).

[Ví dụ điều chế 55: Điều chế methyl 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat]



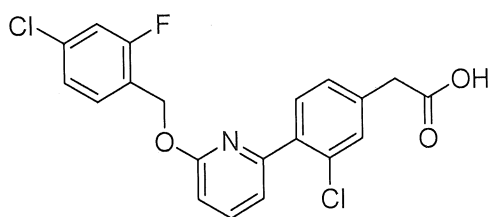
methyl 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (1,19 g, 4,376 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong THF/ H_2O (38,7 mL/4,3 mL), và methyl 2-(3-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane-2-yl)phenyl)axetat (1,63 g, 5,25 mmol) thu

được trong Ví dụ điều chế 54 và Cs_2CO_3 (3,99 g, 12,25 mmol) được bổ sung vào, sau đó là phản ứng thế nitơ ba lần. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (357 mg, 0,4376 mmol) được bổ sung vào và phản ứng thế nitơ lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 21 giờ ở 85°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat (1198 mg, 2,85 mmol, 65,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,23 – 7,27 (m, 2H), 7,09 – 7,13 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).

[Ví dụ điều chế 56: Điều chế axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic]

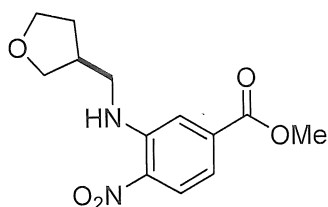


axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic

Methyl 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat (1198 mg, 2,85 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 55 được hòa tan trong 10 mL MeOH, và 10 mL 1N NaOH được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở 40°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, pH được điều chỉnh đến pH 4 bằng cách sử dụng 1N HCl, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (1024 mg, 2,52 mmol, 88%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 – 7,47 (m, 2H), 7,26 – 7,31 (m, 2H), 7,10 – 7,14 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).

[Ví dụ điều chế 57: Điều chế methyl (S)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat]

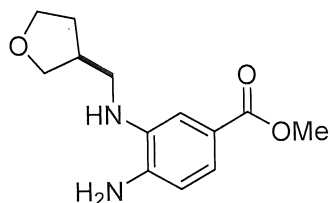


metyl (*S*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat

Metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (1 g, 5,02 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL), và (*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)metanamin hydroclorua (760 mg, 5,522 mmol) và K₂CO₃ (762 mg, 5,52 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Các chất phản ứng được khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (*S*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat (1,198 g, 4,27 mmol, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 5H), 3,79 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 2,65 - 2,70 (m, 1H), 2,15 - 2,22 (m, 1H), 1,74 (td, *J* = 12,8, 7,3 Hz, 1H).

[Ví dụ điều chế 58: Điều chế metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat]



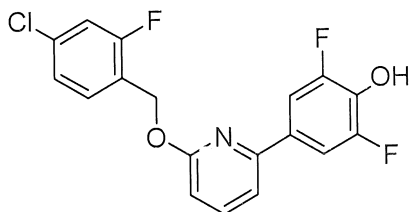
metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat

Metyl (*S*)-4-nitro-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat (1204 mg, 4,295 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 57 được hòa tan trong 42 mL THF, và 10% Pd/C (120 mg) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 17 giờ dưới hydro ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, Pd/C được lọc qua Celite, và sau đó việc cô đặc dưới áp suất giảm được thực hiện, nhờ đó thu được metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)benzoat (1053 mg, 4,209 mmol, 98%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 - 3,81 (m, 3H),

3,66 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,13 - 3,20 (m, 3H), 2,56 - 2,61 (m, 1H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 1,74 (td, $J = 13,0, 7,1$ Hz, 1H).

[Ví dụ điều chế 59: Điều chế 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenol]



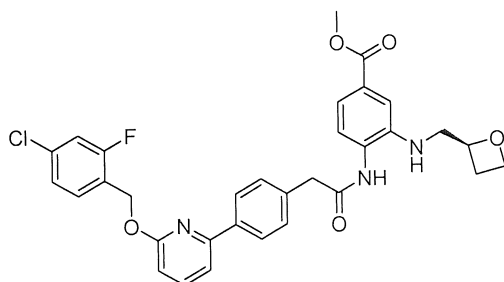
4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenol

2-clo-6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin (680 mg, 2,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong THF/H₂O (15,8 mL/9,1 mL), và axit (3,5-diflo-4-hydroxyphenyl)boronic (608,7 mg, 3,5 mmol) và Cs₂CO₃ (2280 mg, 7 mmol) được bổ sung vào, sau đó là phản ứng thế nitrơ ba lần. Pd(dppf)Cl₂-DCM (204 mg, 0,25 mmol) được bổ sung vào, phản ứng thế nitrơ lại được thực hiện, sau đó khuấy trong 21 giờ ở 85°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite bằng cách sử dụng EtOAc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được 4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenol (586,3 mg, 1,603 mmol, 64,1%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,57 - 7,65 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H).

[Ví dụ điều chế 60: Điều chế methyl (S)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat]

metyl (S)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat

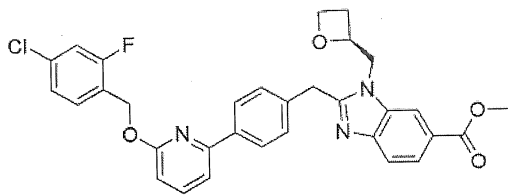


Metyl (S)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (97 mg, 0,411 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 7 được hòa tan trong DMF (3 mL), và axit 2-(4-(6-((4-

clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (139 mg, 0,374 mmol), EDC (143 mg, 0,748 mmol), và HOBt (28,6 mg, 0,187 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (S)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (100 mg, 0,169 mmol, 45%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 7,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 5H), 3,58 (br s, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 61: Điều chế metyl (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat]



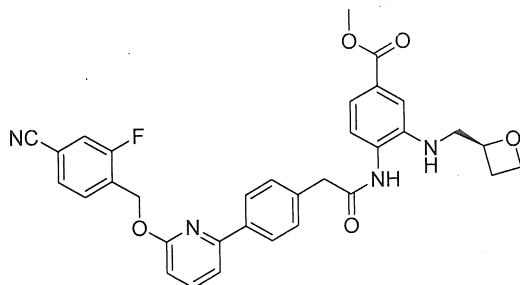
metyl (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Metyl (S)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido) - 3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (100 mg, 0,169 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 60 được hòa tan trong AcOH (2 mL, 34,9 mmol), và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm phản ứng tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (89 mg, 0,156 mmol, 92%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 3H), 6,73-

6,74 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 3H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 62: Điều chế methyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat]



methyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat

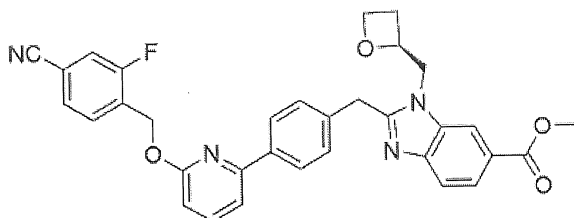
Etyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat (60 mg, 0,154 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 9 được hòa tan trong EtOH/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (18 mg, 0,461 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được trung hòa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, và việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (55 mg, 100%, 0,154 mmol) mà không cần tinh chế.

Metyl (*s*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (88 mg, 0,373 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL), và axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (123 mg, 0,339 mmol), EDC (195 mg, 1,018 mmol) và HOBt (26 mg, 0,170 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được methyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (100 mg, 0,172 mmol, 51%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 5H), 7,47-7,38 (m, 5H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,47-

4,44 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 5H), 3,28-3,27 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H).

[Ví dụ điều chế 63: Điều chế metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat]

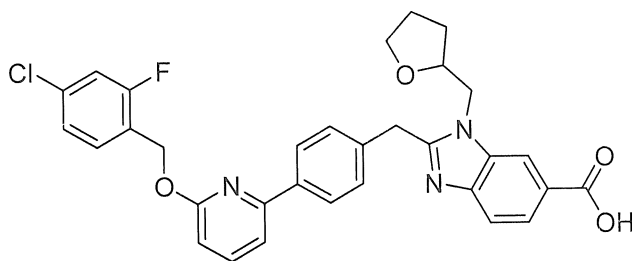


metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (100 mg, 0,172 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 62 được hòa tan trong AcOH (2 mL, 34,9 mmol), và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (34 mg, 0,060 mmol, 35%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (brs, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 1,5, 1H), 7,92 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 4,26 (dd, *J* = 15,5, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H).

[Ví dụ 1: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

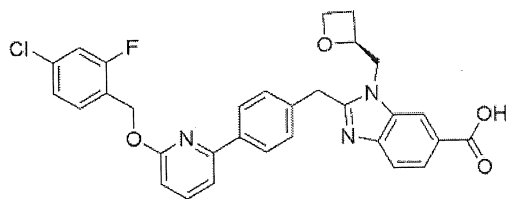


Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (62,5 mg, 0,107 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 5 được hòa tan trong 0,5 mL MeOH, và 0,5 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng và sau đó được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh pH đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (45,4 mg, 0,079 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 15,5, 3,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 1H); LC-MS(ESI): 572,30 [M+H]⁺

[Ví dụ 2: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



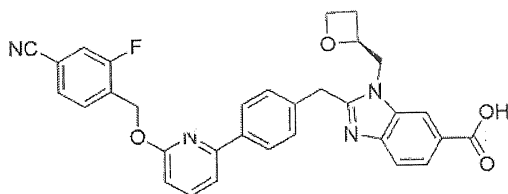
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (89 mg, 0,156 mmol) thu được trong Ví dụ

điều chế 61 được hòa tan trong MeOH/H₂O (2 mL/1 mL), và được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, và việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (30 mg, 0,054 mmol), 35%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 3H), 4,43 - 4,36 (m, 2H), 4,30 (dd, *J* = 16,0, 3,0 Hz, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H); LC-MS(ESI): 558,27 [M+H]⁺

[Ví dụ 3: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



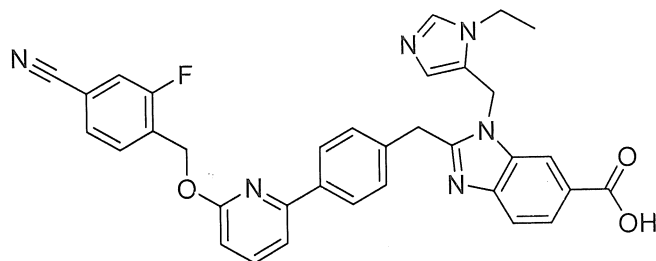
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (34 mg, 0,060 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 63 được hòa tan trong MeOH/H₂O (1 mL/1 mL), và được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (4 mg, 0,007 mmol, 11%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,17 (br s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,70

(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,33 - 2,66 (m, 1H)

[Ví dụ 4: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]

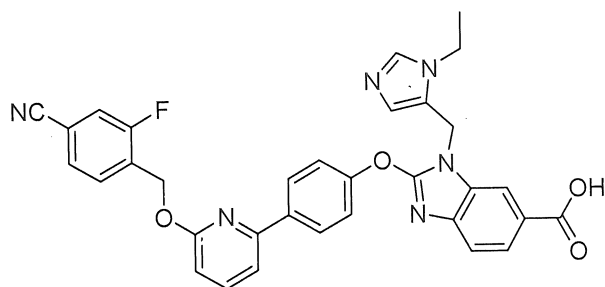


Axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Metyl 4-amino-3-(((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)amino)benzoat (200 mg, 0,729 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 11 và axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (220 mg, 0,608 mmol) được hòa tan trong 3 mL DMF, và EDC (232 mg, 1,215 mmol) và HOBt (164 mg, 1,215 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 4-(2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 20 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 0,5 mL MeOH mà không cần tinh chế thêm, 0,5 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng và được khuấy trong 24 giờ ở 50°C . 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (10 mg, 0,017 mmol, 2,8%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,09 (brs, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,76 – 7,69 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,85 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS(ESI): 587,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 5: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]

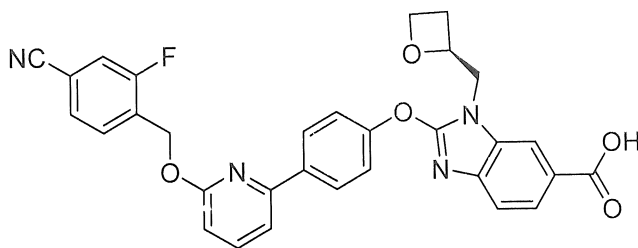


Axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (10 mg, 0,017 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 15 được hòa tan trong MeOH/H₂O (1 mL/1 mL), và được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và 1N-HCl được sử dụng để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và được làm khô với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (5 mg, 0,008 mmol, 51%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 4H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

[Ví dụ 6: Điều chế axit (S)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]

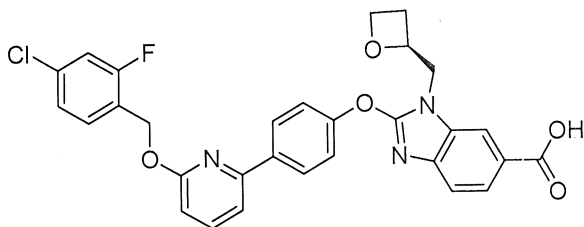


Axit (S)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (S)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (40 mg, 0,071 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 19 được hòa tan trong MeOH/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (9 mg, 0,213 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (S)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (20 mg, 0,036 mmol, 52%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 20,1 Hz, 2H), 5,28-5,31 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 2H), 4,47-4,54 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H).

[Ví dụ 7: Điều chế axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



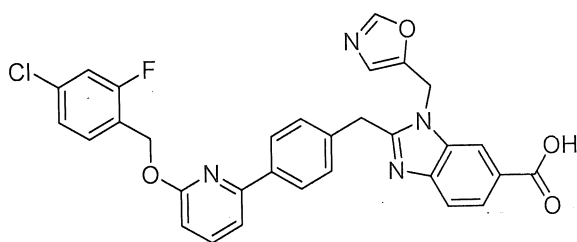
Axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (86 mg, 0,150 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 21 được hòa tan trong MeOH/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (18 mg, 0,449 mmol)

được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (62 mg, 0,111 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 8,01-8,03 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 34,5 Hz, 2H), 5,29-5,33 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 14,2, 7,8 Hz, 1H), 4,47-4,57 (m, 3H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H); LC-MS(ESI): 560,26 [M+H]⁺

[Ví dụ 8: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

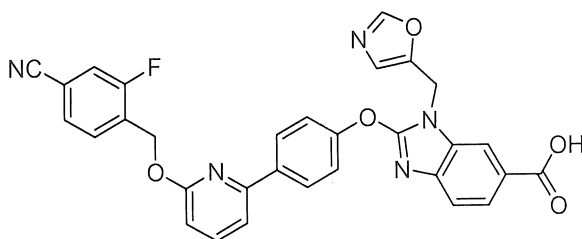


Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (49 mg, 0,084 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 24 được hòa tan trong MeOH/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (10 mg, 0,252 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó là cô đặc với áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (27 mg, 0,047 mmol, 57%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 4H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,52 (s, 2H); LC-MS(ESI): 569,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 9: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]

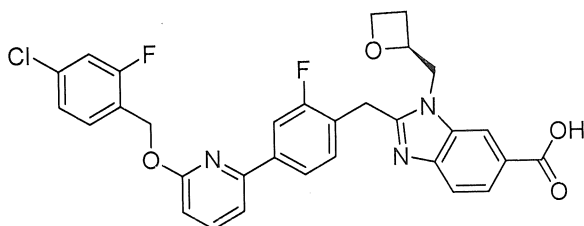


Axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (64 mg, 0,111 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 27 được hòa tan trong MeOH/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (14 mg, 0,334 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (27 mg, 0,048 mmol, 43%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48-7,47 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,46 (s, 2H)

[Ví dụ 10: Điều chế axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]

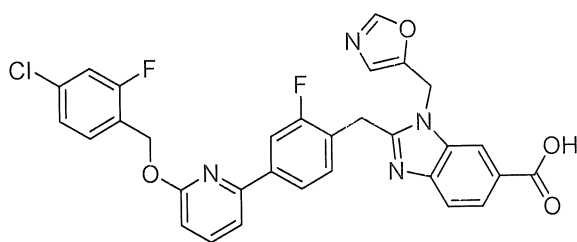


Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetic (150 mg, 0,385 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 28 được hòa tan trong DMF (2,5 mL), và methyl (*S*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (91 mg, 0,385 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 7, HATU (439 mg, 1,154 mmol) và TEA (161 ml, 1,154 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (4,4 mL, 77 mmol) mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào, và sau đó dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat mà không cần tinh chế thêm. Chất trung gian này được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (34 mg, 0,859 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1*N*-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (50 mg, 0,087 mmol, 30%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,36 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,49-5,57 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,41-4,50 (m, 2H), 4,29 (dd, *J* = 14,8, 9,3 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 1H), 1,77 (td, *J* = 14,2, 5,5 Hz, 1H); LC-MS(ESI): 594,33 [M+H+H₂O]⁺

[Ví dụ 11: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



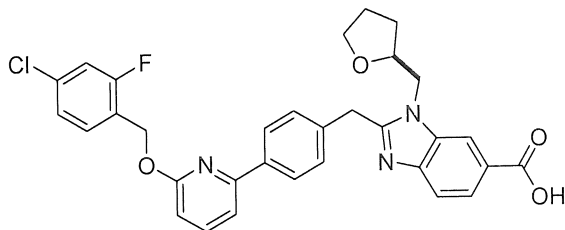
Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetic (150 mg, 0,385 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 28 được hòa tan trong DMF (2,5 mL), và methyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (95 mg, 0,385 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23, HATU (439 mg, 1,154 mmol) và TEA (0,161 ml, 1,154 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (4,4 mL, 77 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau phản ứng, chất trung gian này được cô đặc dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat mà không cần tinh chế thêm. Chất trung gian này được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (17 mg, 0,424 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 sử dụng 1N-HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (48 mg, 0,082 mmol, 58%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,48

(m, 3H), 7,29-7,19 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,54 (s, 2H); LC-MS(ESI): 587,27 $[M+H]^+$

[Ví dụ 12: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



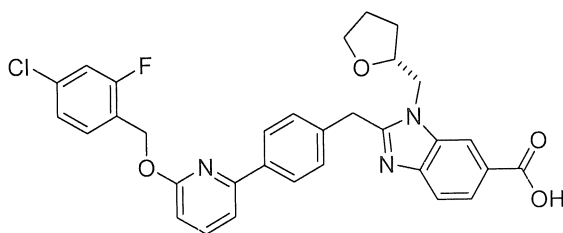
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (150 mg, 0,6 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 30 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (186 mg, 0,5 mmol) được điều chế trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong 2 mL DMF, và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (135 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-

(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm, sau đó khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 1,5 mL MeOH, và 1,5 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng và sau đó được khuấy trong 24 giờ ở 50°C . 1N HCl được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến pH 4, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (60,4 mg, 0,105 mmol, 21%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,61 - 5,36 (m, 2H), 4,57 (dd, $J = 48,5, 15,9$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 15,1, 6,9$ Hz, 1H), 3,73 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 1H); LC-MS(ESI): 572,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 13: Điều chế axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

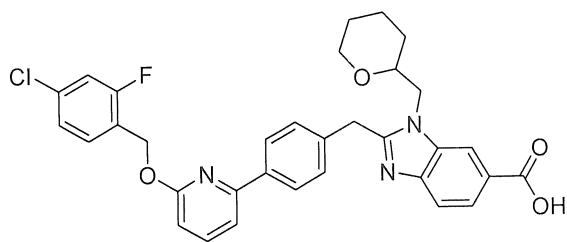


Axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (144 mg, 0,245 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 33 được hòa tan trong 1,3 mL MeOH và 1,3 mL THF, và 1,3 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 50°C. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (25,2 mg, 0,044 mmol, 18%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,61 - 5,41 (m, 2H), 4,70 - 4,47 (m, 2H), 4,30 - 4,06 (m, 3H), 3,88 (dd, $J = 15,1, 6,9$ Hz, 1H), 3,74 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 1H); LC-MS(ESI): 572,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 14: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

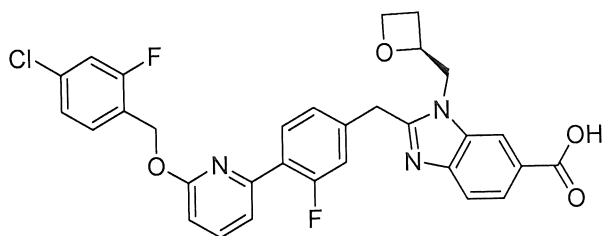


Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (156 mg, 0,26 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 36 được hòa tan trong 1,3 mL MeOH và 1,3 mL THF, và 1,3 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 50°C. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (44,7 mg, 0,076 mmol, 29%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 - 5,41 (m, 2H), 4,53 (dd, *J* = 18,8, 16,0 Hz, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,30 - 3,12 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,65 - 1,24 (m, 5H); LC-MS(ESI): 586,33 [M+H]⁺

[Ví dụ 15: Điều chế axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]



Axit (S)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetat (720 mg, 1,78 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được hòa tan trong 8 mL THF/H₂O

(1/1), và NaOH (214 mg, 5.35 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH ~2, sau đó chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetic (680 mg, 1,75 mmol, 98%).

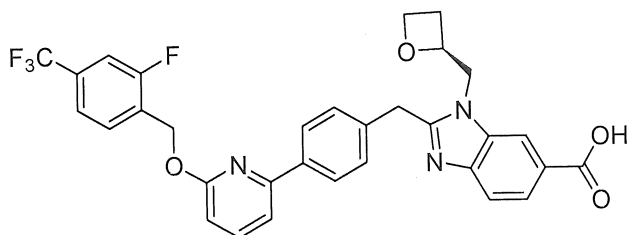
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,99 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 4H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetic (150 mg, 0,385 mmol) được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và metyl (*S*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (91 mg, 0,385 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 7, EDC (148 mg, 0,770 mmol) và HOBt (118 mg, 0,770 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetamido-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (200 mg, 0,329 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (3,77 mL, 65,8 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau phản ứng, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-

benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (150 mg, 0,254 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm, và NaOH (30 mg, 0,763 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện với EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (70 mg, 0,122 mmol, 48%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,73 (dd, $J = 20,8, 7,9$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,19-5,04 (1H), 4,62-4,65 (m, 2H), 4,53-4,56 (m, 3H), 4,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,81-2,69 (1H), 2,56-2,39 (1H).

[Ví dụ 16: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



Axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetat (1,71 g, 4,07 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 41 được hòa tan trong 20 mL THF/H₂O (1/1), và NaOH (488 mg, 12,2 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH ~2, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (1,53 g, 3,77 mmol, 93%).

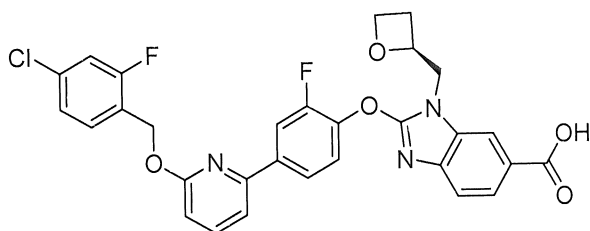
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (dd, $J = 6,4, 1,8$ Hz, 2H), 7,73-7,56 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 5H), 6,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,71 (s, 2H).

Axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (150 mg, 0,370 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL), và metyl (*S*)-4-amino-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (87 mg, 0,370 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 7, HATU (422 mg, 1,110 mmol) và TEA (0,155 mL, 1,110 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxetan-2-ylmetyl)amino)benzoat (230 mg, 0,369 mmol). Chất trung gian này được

hòa tan trong AcOH (4,22 mL, 73,8 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau phản ứng, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (220 mg, 0,363 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm, và NaOH (44 mg, 1,090 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (36 mg, 0,061 mmol, 17%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (q, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,54 (dd, *J* = 29,6, 16,2 Hz, 2H), 4,34 (dd, *J* = 14,6, 3,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 14,8, 9,3 Hz, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,73-1,76 (m, 1H).

[Ví dụ 17: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



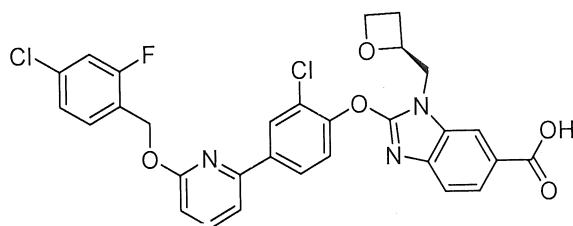
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenol (76 mg, 0,219 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 40 được hòa tan trong DMF (2 mL) và *t*-BuOK (45 mg, 0,397 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl (*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

(80 mg, 0,199 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 18 được bổ sung vào và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (27 mg, 0,046 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (5,5 mg, 1,137 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (10 mg, 0,017 mmol, 38%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 26,1$ Hz, 2H), 5,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,67 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,46-4,51 (m, 3H), 2,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H).

[Ví dụ 18: Điều chế axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



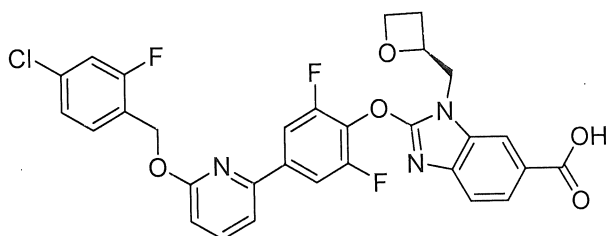
Axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol (77 mg, 0,211 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được hòa tan trong DMF (2 mL) và *t*-BuOK (32 mg, 0,288 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl (*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (77 mg, 0,192 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 18 được bổ sung vào, sau đó khuấy

trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (50 mg, 0,082 mmol). THF/ H_2O (1 mL/1 mL) được hòa tan mà không cần tinh chế thêm, và NaOH (10 mg, 0,247 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau phản ứng, nước được bổ sung vào và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (23 mg, 0,039 mmol, 47%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 2H), 7,60-7,71 (m, 3H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,8, 7,0$ Hz, 2H), 6,80 (dd, $J = 14,6, 8,2$ Hz, 1H), 5,48-5,60 (m, 2H), 5,34-5,39 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 3H), 2,84-2,92 (m, 1H), 2,63-2,78 (m, 1H).

[Ví dụ 19: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenol (200 mg, 0,547 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 59 được hòa tan trong TEA (0,08 mL), và methyl (*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (44 mg, 0,109 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 18 được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 120°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian,

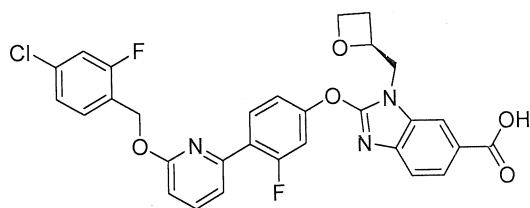
metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (22 mg, 0,036 mmol, 33%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 7,93-7,96 (m, 3H), 7,83 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 4,65-4,71 (m, 2H), 4,59 (dd, $J = 15,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,65-2,71 (m, 1H)

Chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (22 mg, 0,036 mmol), được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL), và NaOH (4 mg, 0,108 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~ 2 . Việc chiết được thực hiện với EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (8 mg, 0,013 mmol, 37%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,28-8,30 (m, 1H), 7,88-8,01 (m, 3H), 7,77-7,85 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 22,9, 8,2$ Hz, 1H), 5,53-5,59 (m, 2H), 5,30-5,37 (m, 1H), 4,65-4,70 (m, 2H), 4,58 (dd, $J = 15,3, 3,4$ Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H).

[Ví dụ 20: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



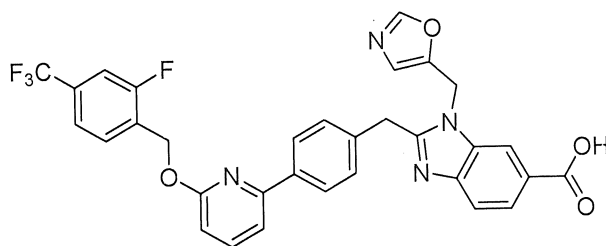
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenol (150 mg, 0,431 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được hòa tan trong DMF (2 mL), và *t*-BuOK (73 mg, 0,647 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 15 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl (*S*)-2-benzylsulfonyl-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

(173 mg, 0,431 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 18 được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (125 mg, 0,211 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm, NaOH (25 mg, 0,633 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau phản ứng, nước được bổ sung vào và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện với EtOAc, và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (64 mg, 0,111 mmol, 52%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,51-5,55 (m, 2H), 5,27-5,32 (m, 1H), 4,64-4,70 (m, 2H), 4,47-4,54 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H).

[Ví dụ 21: Điều chế axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



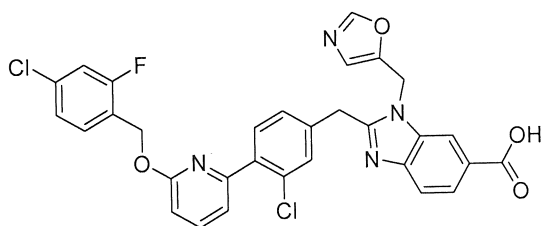
Axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (170 mg, 0,419 mmol) được hòa tan trong DMF (2,5 mL), và methyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (110 mg, 0,445 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23, HATU (478 mg, 1,258 mmol) và TEA (0,175 mL, 1,258 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm

khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (260 mg, 0,410 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (4,69 mL, 82,0 mmol) mà không cần tinh chế thêm và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở 120°C . Sau phản ứng, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (248 mg, 0,402 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (48 mg, 1,207 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và 1N HCl được bổ sung vào để axit hóa dung dịch tạo thành đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (60 mg, 0,100 mmol, 25%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,33 (s, 1H), 7,94-8,05 (m, 4H), 7,68-7,78 (m, 3H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,59-5,70 (m, 4H), 4,56 (s, 2H).

[Ví dụ 22: Điều chế axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]



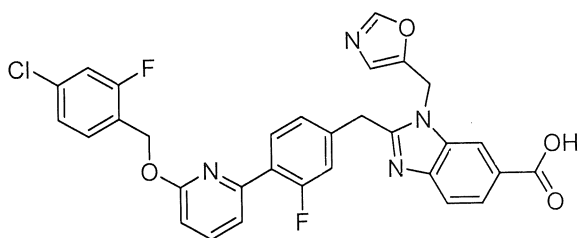
Axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (110 mg, 0,271 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và methyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (67 mg, 0,271 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23, EDC (104 mg, 0,542 mmol) và HOBt (83 mg, 0,542 mmol)

được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmetyl)amino)benzoat (147 mg, 0,231 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (2,65 mL, 46,3 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở 120°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (112 mg, 0,181 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (22 mg, 0,544 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa với 1N HCl đến pH ~2. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (20 mg, 0,033 mmol, 18%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,39 (d, $J = 40,9$ Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 32,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,64-5,77 (m, 2H), 5,48 (d, $J = 24,4$ Hz, 2H), 4,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H).

[Ví dụ 23: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

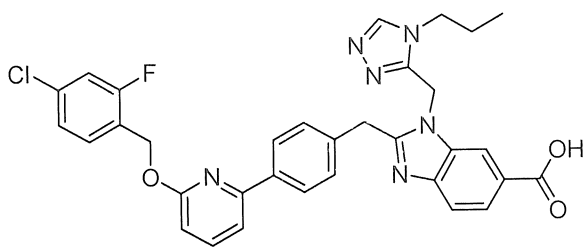


Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetic (110 mg, 0,282 mmol) được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và methyl 4-amino-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat (70 mg, 0,282 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23, EDC (108 mg, 0,564 mmol) và HOBt (86 mg, 0,564 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc, và dịch chiết tạo thành được làm khô bằng MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetamido)-3-((oxazol-5-ylmethyl)amino)benzoat (98 mg, 0,158 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (1,81 mL, 31,7 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào, việc chiết được thực hiện với EtOAc và dịch chiết tạo thành được làm khô bằng MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (93 mg, 0,155 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (19 mg, 0,464 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N HCl. Việc chiết được thực hiện với EtOAc và việc làm khô được thực hiện với MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (34 mg, 0,058 mmol, 37%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,29 (s, 1H), 7,93-8,03 (m, 3H), 7,70 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).

[Ví dụ 24: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

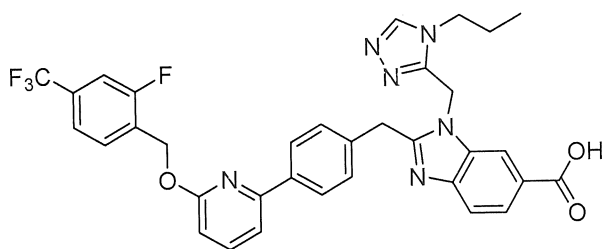


Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (116 mg, 0,311 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và metyl 4-amino-3-(((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (90 mg, 0,311 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 43, EDC (119 mg, 0,622 mmol) và HOBt (95 mg, 0,622 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (158 mg, 0,246 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (2,81 mL, 49,1 mmol) mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C. Sau phản ứng, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (118 mg, 0,189 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (38 mg, 0,944 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 sử dụng 1N HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện bằng cách sử dụng MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (33 mg, 0,054 mmol, 29%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,38-8,41 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,48-5,60 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,49-1,55 (m, 2H), 0,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

[Ví dụ 25: Điều chế axit 2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



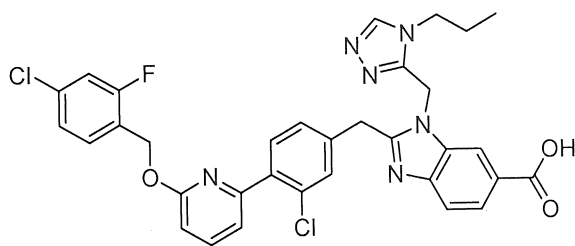
Axit 2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (126 mg, 0,311 mmol) được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và metyl 4-amino-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (90 mg, 0,311 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 43, EDC (119 mg, 0,622 mmol) và HOBt (95 mg, 0,622 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 4-(2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (135 mg, 0,200 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (2,28 mL, 39,9 mmol) mà không cần tinh chế thêm, và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 2-(4-(6-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (126 mg, 0,191 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH

(23 mg, 0,574 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc, và việc làm khô được thực hiện sử dụng MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((2-flu-4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic (60 mg, 0,093 mmol, 49%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,39-8,42 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,74-7,78 (m, 3H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,60-5,70 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,49-1,54 (m, 2H), 0,74 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

[Ví dụ 26: Điều chế axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic]



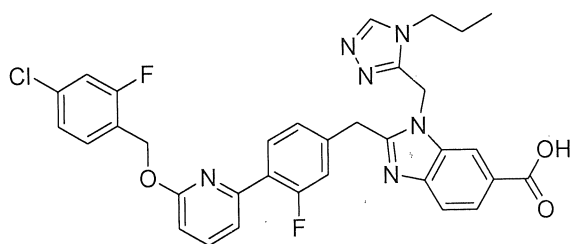
Axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (110 mg, 0,271 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và methyl 4-amino-3-(((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)amino)benzoat (78 mg, 0,271 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 43, EDC (104 mg, 0,542 mmol) và HOBt (83 mg, 0,542 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)amino)benzoat (178 mg, 0,263 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (3,00 mL, 52,5 mmol) mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 3 giờ ở

120°C. Sau phản ứng, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (158 mg, 0,240 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/H₂O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm, và NaOH (29 mg, 0,719 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~2 bằng cách sử dụng 1N HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện sử dụng MgSO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (63 mg, 0,098 mmol, 41%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 4H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,58 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

[Ví dụ 27: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



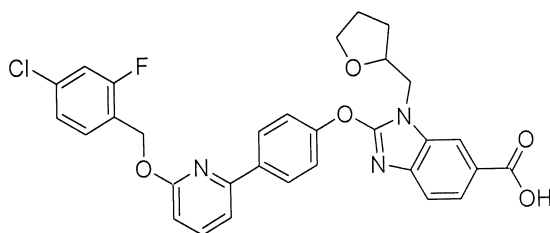
Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetic (110 mg, 0,282 mmol) được hòa tan trong DMF (1,5 mL), và metyl 4-amino-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (82 mg, 0,282 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 43, EDC (108 mg, 0,564 mmol) và HOBT (86 mg, 0,564 mmol) được bổ sung vào. Các chất phản ứng được khuấy trong 24 giờ dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản

ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenyl)axetamido)-3-(((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)amino)benzoat (180 mg, 0,272 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong AcOH (3,10 mL, 54,5 mmol) mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 3 giờ ở 120°C . Sau phản ứng, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với MgSO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (170 mg, 0,264 mmol). Chất trung gian này được hòa tan trong THF/ H_2O (1 mL/1 mL) mà không cần tinh chế thêm và NaOH (32 mg, 0,793 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH ~ 2 sử dụng 1N HCl. Việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng EtOAc và việc làm khô được thực hiện sử dụng MgSO_4 , sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (35 mg, 0,056 mmol, 21%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 7,89 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,52 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

[Ví dụ 28: Điều chế axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

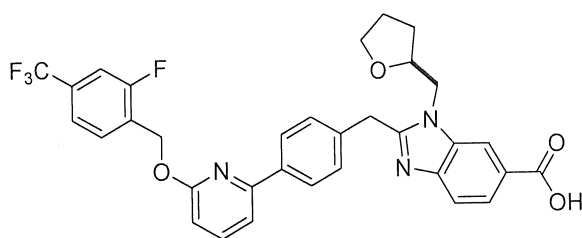


Axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (43,8 mg, 0,074 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 47 được hòa tan trong MeOH/THF (5 mL/5 mL), và 0,5 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng và được khuấy trong 14 giờ ở 50°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được axit hóa đến pH 4 bằng cách sử dụng 1N HCl, được chiết bằng EtOAc, được làm khô với Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (2 mg, 0,0034 mmol, 4,4%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (dd, *J* = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 15,1, 6,9 Hz, 1H), 2,10 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 1,75 - 1,83 (m, 1H); LC-MS(ESI): 574,26 [M+H]⁺

[Ví dụ 29: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



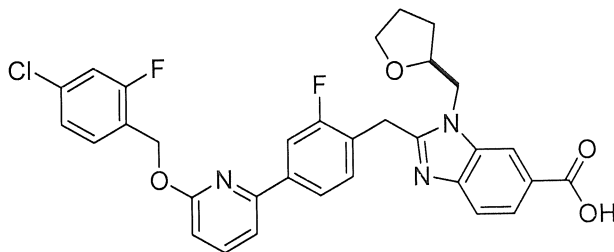
Axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

(*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (138 mg, 0,55 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 30 và axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl) axetic (203 mg, 0,5 mmol) được hòa tan trong 2 mL DMF và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (153 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành,

nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Axit axetic được cô đặc dưới áp suất giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL THF và 2 mL MeOH, 2,5 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, và được khuấy trong 24 giờ ở 40°C . 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (138 mg, 0,228 mmol, 45,5%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H), 6,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,55 (dd, $J = 43,3, 15,9$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 2H), 3,87 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,74 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,03 (td, $J = 12,7, 6,2$ Hz, 1H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 1,51 - 1,58 (m, 1H); LC-MS(ESI): 606,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 30: axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



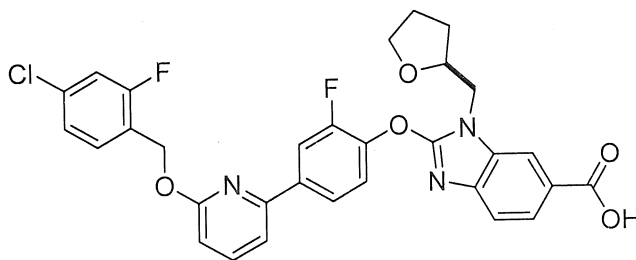
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

(*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (138 mg, 0,55 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 30 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-

2-yl)-2-flophenyl)axetic (195 mg, 0,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 28 được hòa tan trong 2 mL DMF, và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (153 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl(*S*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Axit axetic được cô đặc dưới áp suất giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL THF và 2 mL MeOH, và 2,5 mL 1N NaOH được bổ sung vào chất phản ứng và được khuấy trong 24 giờ ở 40°C . 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (9,3 mg, 0,015 mmol, 3%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 6,74 - 6,76 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,53 (dd, $J = 39,7, 16,2$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,16 - 4,20 (m, 2H), 3,88 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,05 - 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,92 (m, 2H), 1,55 - 1,57 - 1,63 (m, 1H); LC-MS(ESI): 590,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 31: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

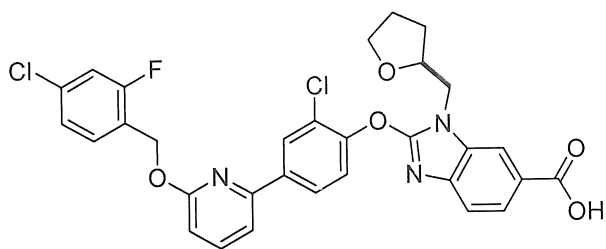


Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenol (69,5 mg, 0,2 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 40 được hòa tan trong DMF (3 mL), và *t*-BuOK (33,7 mg, 0,3 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 10 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl (*S*)-2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (82,9 mg, 0,20 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 50 được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong MeOH/THF (2 mL/2 mL) mà không cần tinh chế thêm, và 0,26 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 15 giờ ở 40°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và 1N-HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, việc chiết được thực hiện với EtOAc, việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (10,7 mg, 0,018 mmol, 9%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 11,6, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,41 - 4,46 (m, 1H), 4,27 - 4,36 (m, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,83 (m, 1H), 2,14 (dt, *J* = 19,4, 6,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,99 (m, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 1H); LC-MS(ESI): 592,26 [M+H]⁺

[Ví dụ 32: Điều chế axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

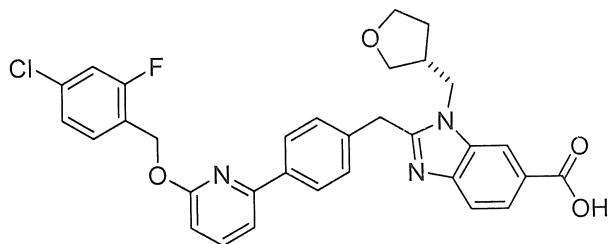


Axit (*S*)-2-(2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenol (72,8 mg, 0,2 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được hòa tan trong DMF (3 mL), và *t*-BuOK (33,7 mg, 0,3 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 10 phút dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Metyl (*S*)-2-(benzylsulfonyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (82,9 mg, 0,20 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 50 được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào và dung dịch tạo thành được chiết với EtOAc, được làm khô với Na₂SO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong MeOH/THF (2 mL/2 mL) mà không cần tinh chế thêm và 0,22 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 15 giờ ở 40°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, 1N-HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, việc chiết được thực hiện với EtOAc và việc làm khô được thực hiện với Na₂SO₄, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc tạo thành được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (10 mg, 0,016 mmol, 8%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,66 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 4,34 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,93 (dd, *J* = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 15,1, 6,9 Hz, 1H), 2,12 - 2,18 (m, 1H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 1H) ; LC-MS(ESI): 608,24 [M+H]⁺

[Ví dụ 33: Điều chế axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



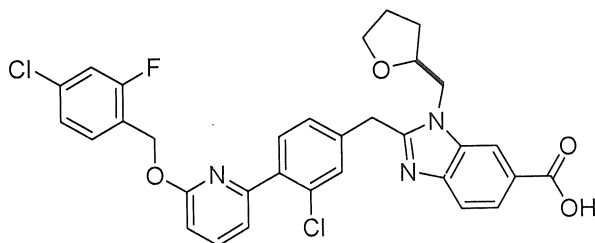
Axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*R*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat (202 mg, 0,807 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 52 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl) axetic (300 mg, 0,807 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong 5 mL DMF, và EDC (309 mg, 1,614 mmol) và HOBT (247 mg, 1,614 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl(*R*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 12 giờ ở 120°C. Axit axetic được cô đặc dưới áp suất giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 10 mL THF, 0,9 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (40 mg, 0,070 mmol, 8,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 2H), 6,72 (d, *J* =

8,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,49 (dd, $J = 26,5, 16,0$ Hz, 2H), 3,95 - 4,10 (m, 3H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 2,77 - 2,83 (m, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 1,58 - 1,66 (m, 1H); LC-MS(ESI): 572,29 $[M+H]^+$

[Ví dụ 34: Điều chế axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]

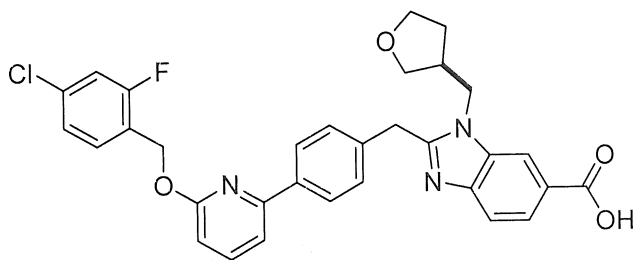


Axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

(*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (138 mg, 0,55 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 30 và axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (203 mg, 0,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được hòa tan trong 3 mL DMF và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (153 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Axit axetic được cô đặc dưới áp suất giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL THF và 1,0 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (63 mg, 0,104 mmol, 20,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,53 (dd, $J = 36,6, 16,0$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 1H); LC-MS(ESI): 606,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 35: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



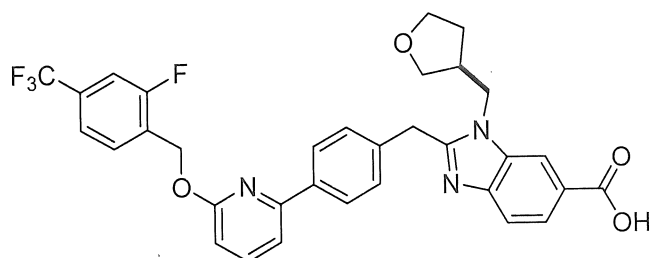
Axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat (138 mg, 0,55 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 58 và axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (186 mg, 0,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hòa tan trong 2 mL DMF, và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBT (153 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL axit axetic mà không cần tinh chế và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Axit axetic được cô đặc dưới áp suất giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL THF và 1,0 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 15 giờ ở 40°C . 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất

giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (49 mg, 0,086 mmol, 17%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,10 - 7,12 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,49 (q, $J = 15,8$ Hz, 2H), 4,03 - 4,12 (m, 2H), 3,95 - 4,01 (m, 1H), 3,76 (dd, $J = 15,3, 8,2$ Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 2,65 - 2,88 (m, 1H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,63 (td, $J = 12,4, 7,0$ Hz, 1H); LC-MS(ESI): 572,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[Ví dụ 36: Điều chế axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflobenzyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



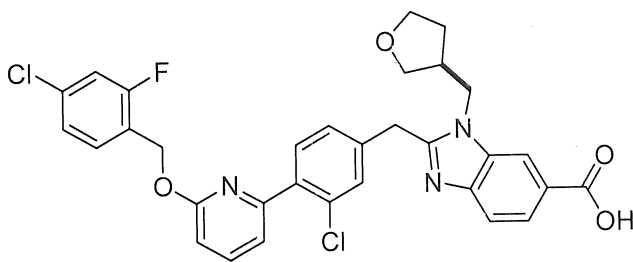
Axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat (138 mg, 0,55 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 58 và axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (202 mg, 0,5 mmol) được hòa tan trong 2 mL DMF và EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (153 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C . Axit axetic được cô đặc dưới áp suất giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5

mL THF, và 0,7 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 15 giờ ở 40°C. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (23,2 mg, 0,038 mmol, 7,6%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,48 (dd, *J* = 29,6, 15,9 Hz, 2H), 4,03 - 4,11 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 2,73 - 2,91 (m, 1H), 1,92 - 2,04 (m, 1H), 1,61 - 1,66 (m, 1H); LC-MS(ESI): 606,35 [M+H]⁺

[Ví dụ 37: Điều chế axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic]



Axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

Metyl (*S*)-4-amino-3-(((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)benzoat (138 mg, 0,55 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 58 và axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetic (203 mg, 0,5 mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được hòa tan trong 2 mL DMF, EDC (192 mg, 1,0 mmol) và HOBt (153 mg, 1,0 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được chất trung gian, metyl (*S*)-4-(2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenyl)axetamido)-3-(((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)amino)benzoat. Chất trung gian này được hòa tan trong 5 mL axit axetic mà không cần tinh chế thêm và được khuấy trong 2 giờ ở 120°C. Axit axetic được cô đặc dưới áp suất

giảm và MPLC được thực hiện, nhờ đó thu được chất trung gian, methyl (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat. Chất trung gian tạo thành được hòa tan trong 5 mL THF và 0,6 mL 1N NaOH được bổ sung vào các chất phản ứng, sau đó khuấy trong 15 giờ ở 40°C. 1N HCl được bổ sung vào để điều chỉnh dung dịch tạo thành đến pH 4, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sử dụng MPLC, nhờ đó thu được axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic (35,7 mg, 0,059 mmol, 12%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 7,08 - 7,12 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,44 (dd, *J* = 30,7, 16,0 Hz, 2H), 4,11 - 4,14 (m, 2H), 4,03 (td, *J* = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 2H), 2,83 - 2,86 (m, 1H), 2,02 - 2,09 (m, 1H), 1,65 - 1,71 (m, 1H); LC-MS(ESI): 606,28 [M+H]⁺.

[Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính của chất chủ vận GLP-1R (thử nghiệm Luciferaza dựa trên tế bào)]

15.000 tế bào thuộc dòng tế bào CHO-K1/hGLP-1R/CRE-luciferaza được gieo vào đĩa 96 giếng. Môi trường được sử dụng ở đây là môi trường dinh dưỡng Ham's F-12. Các tế bào được ủ trong 18 giờ trong máy ủ 5% CO₂ được duy trì ở 37°C, và sau đó được xử lý bằng dược chất. Mỗi dược chất đã phân tán ở 9 nồng độ khác nhau được hòa tan trong môi trường DMEM/F-12 + 1% FBS, và dòng tế bào này được xử lý với 100 μl mỗi nồng độ này. Sau khi ủ bốn giờ, kit hệ thử nghiệm luciferaza Bright-Glo™ được sử dụng để bổ sung 30 μl chất phản ứng thử nghiệm cho mỗi giếng. Đĩa được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó hiện tượng phát quang được đo bằng cách sử dụng máy đọc SpectraMax M5. Hoạt tính GLP-1R của các hợp chất được lấy làm ví dụ thu được bằng thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 1 theo đơn vị của EC₅₀(nM).

[Bảng 1]

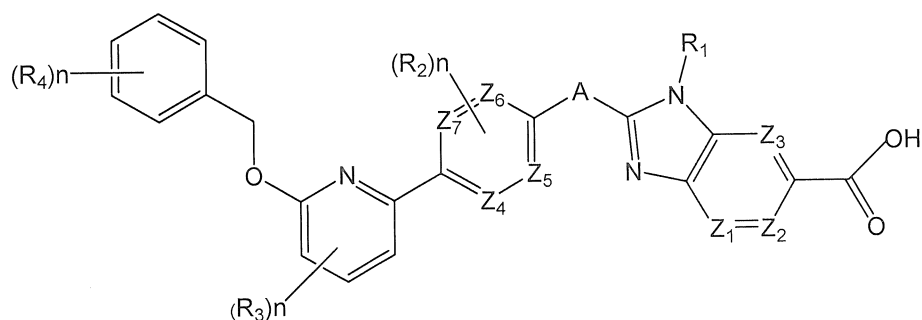
Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀
1	0,205	2	0,007
3	0,79	4	0,015
5	0,016	6	21
7	0,066	8	2,928
9	0,7	10	7,372
11	0,0746	12	0,0706
13	2,02	14	>80
15	0,0035	16	>80
17	0,357	18	0,438
19	1,328	20	0,121
21	0,3166	22	0,635
23	0,061	24	0,167
25	0,402	26	0,775
27	0,13	28	1,121
29	0,208	30	0,0327
31	>80	32	3,426
33	0,365	34	0,087
35	0,784	36	2,086
37	1,344		

Như đã xác nhận trong bảng 1, các hợp chất tương ứng với công thức 1 theo sáng chế, là các chất chủ vận thụ thể GLP-1 tốt, có thể được xác nhận là có hiệu quả tốt. Ngoài ra, nhờ các thử nghiệm liên quan đến chuyển hóa thuốc như thử nghiệm cảm ứng/ức chế Cytochrome P (CYP) và thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa (MS) và các thử nghiệm liên quan đến dược động học, có thể xác nhận được là các hợp chất có công thức 1 có các đặc điểm DMPK tốt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó,

A là $-(CH_2)_m-$ hoặc $-O-$, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

R_1 là $(C_{3-8}$ xycloalkyl) C_{1-3} alkyl, (heteroxycloalkyl 4 đến 10 cạnh) C_{1-3} alkyl, $(C_{6-10}$ aryl)alkyl hoặc (heteroaryl 4 đến 10 cạnh) C_{1-3} alkyl, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl là nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

mỗi R_2 , R_3 hoặc R_4 độc lập là hydro, đoteri, F, Cl, Br, I, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylamin hoặc nhóm nitril;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, trong đó khi n là số nguyên bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R_2 , R_3 và R_4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 hoặc Z_7 độc lập là CH, CF, CCl, CBr, CI hoặc N;

trong đó alkyl, alkoxy, alkylamin, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế halo, nitril hoặc C_{1-3} alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là $-CH_2-$ hoặc $-O-$.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, trong đó khi n là số nguyên bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R_2 , R_3 và R_4 là giống nhau hoặc khác nhau.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 hoặc Z_7 độc lập là CH, CF hoặc CCl.

5. Hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó R₁ là xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, oxetanylmetyl, tetrahydrofuranylmetyl, tetrahydropyranylmetyl, oxazolylmetyl, benzyl, triazolylmetyl không được thế hoặc được thế propyl, hoặc imidazolylmetyl không được thế hoặc được thế etyl.

6. Hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

1] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

2] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

3] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

4] axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

5] axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

6] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

7] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

8] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

9] axit 2-(4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

10] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

11] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

12] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

- 13] axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 14] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 15] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 16] axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 17] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 18] axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 19] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,6-diflophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 20] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flophenoxy)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 21] axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 22] axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 23] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-(oxazol-5-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 24] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 25] axit 2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 26] axit 2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 27] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-flobenzyl)-1-((4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 28] axit 2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

- 29] axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 30] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flobenzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 31] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-flophenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 32] axit (*S*)-2-(2-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)phenoxy)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 33] axit (*R*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 34] axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 35] axit (*S*)-2-(4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;
- 36] axit (*S*)-2-(4-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic; và
- 37] axit (*S*)-2-(3-clo-4-(6-((4-clo-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic.

7. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

8. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, trong đó bệnh chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tăng huyết áp, bệnh hạ đường huyết, rối loạn lipid máu, bệnh mạch vành, tạo cục máu đông bất thường, bệnh béo phì, bệnh vông mạc do đái tháo đường, bệnh gan nhiễm mỡ và bệnh thận mãn tính.

9. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó bệnh chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh gan.

10. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó bệnh chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn tim mạch, các biến chứng của bệnh đái tháo đường và bệnh gan mật.

11. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó bệnh chuyển hóa là bệnh kháng insulin.

12. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó bệnh chuyển hóa là bệnh suy giảm dung nạp glucoza.

13. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó bệnh chuyển hóa là bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu.

14. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa hoặc bệnh thoái hóa thần kinh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer.

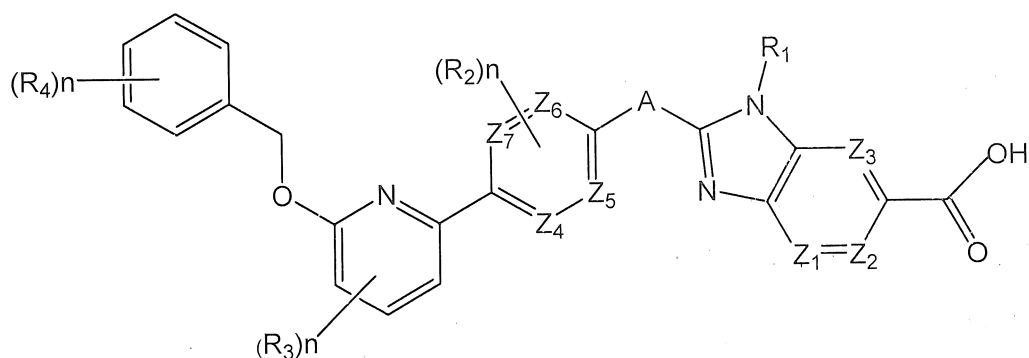
15. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 dưới đây, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

1) cho hợp chất có công thức 2 dưới đây phản ứng với hợp chất có công thức 3 dưới đây khi có mặt chất xúc tác paladi để thu được hợp chất có công thức 4 dưới đây;

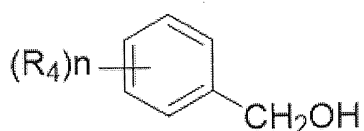
2) cho hợp chất có công thức 4 dưới đây thu được trong bước 1) phản ứng với hợp chất có công thức 5 dưới đây khi có mặt chất xúc tác paladi, sau đó thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 6 dưới đây; và

3) ghép đôi hợp chất có công thức 6 dưới đây thu được trong bước 2) với hợp chất có công thức 7 dưới đây, sau đó ngưng tụ và thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 1 dưới đây:

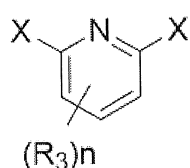
[Công thức 1]



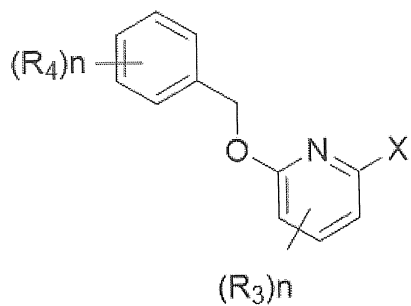
[Công thức 2]



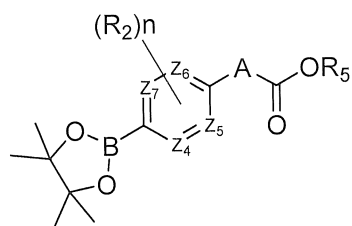
[Công thức 3]



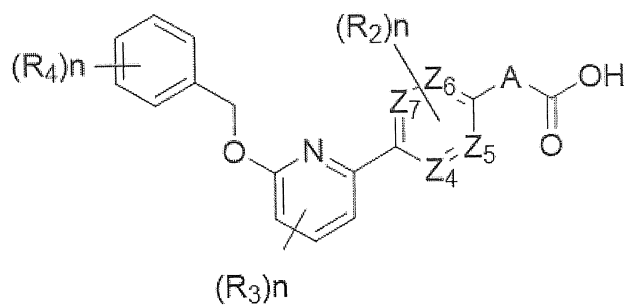
[Công thức 4]



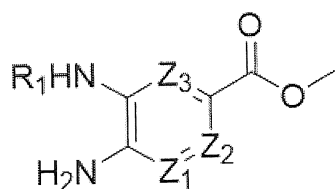
[Công thức 5]



[Công thức 6]



[Công thức 7]



trong đó,

A là cacbon;

m, n, R₁, R₂, R₃, R₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ và Z₇ là giống như được xác định theo điểm 1;

R₅ là alkyl; và

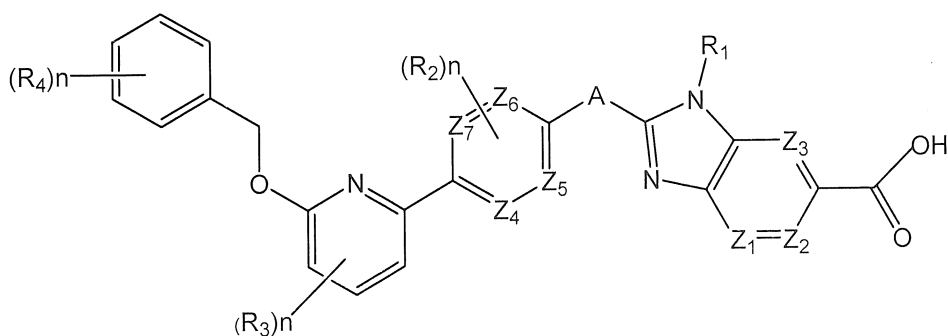
X là halo.

16. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 dưới đây, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

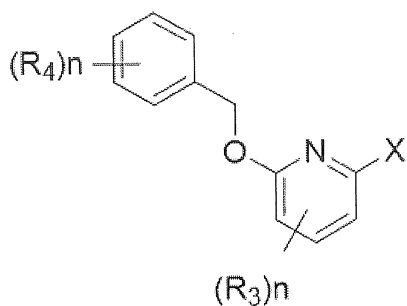
1') ghép đôi hợp chất có công thức 4 dưới đây với hợp chất có công thức 8 dưới đây để thu được hợp chất có công thức 9 dưới đây; và

2') thực hiện phản ứng thể của hợp chất có công thức 9 dưới đây thu được trong bước 1') với hợp chất có công thức 10 dưới đây khi có mặt bazơ, sau đó thủy phân sản phẩm phản ứng tạo thành để thu được hợp chất có công thức 1 dưới đây:

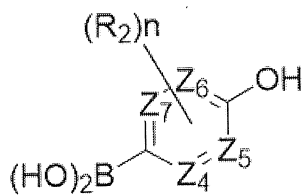
[Công thức 1]



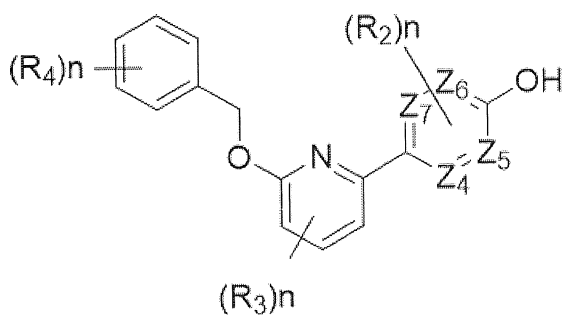
[Công thức 4]



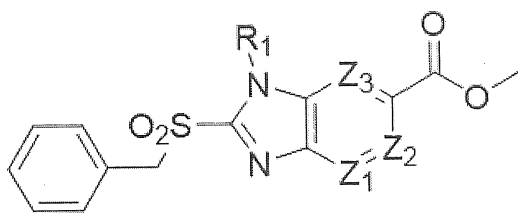
[Công thức 8]



[Công thức 9]



[Công thức 10]



trong đó,

A là oxy;

n, R₁, R₂, R₃, R₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ và Z₇ là giống như được xác định theo điểm 1; và

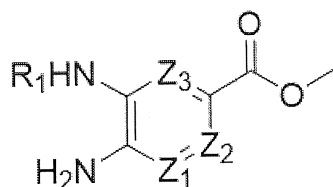
X là halo.

17. Phương pháp theo điểm 16, trong đó hợp chất có công thức 10 được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm các bước sau đây:

a) thực hiện phản ứng tạo vòng hợp chất có công thức 6 dưới đây và sau đó là phản ứng thế với benzyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 11 dưới đây; và

b) thực hiện phản ứng oxy hóa hợp chất có công thức 11 thu được trong bước a) để thu được hợp chất có công thức 10;

[Công thức 6]



[Công thức 11]

