



(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)



1-0052317

(51)^{2021.01} C07D 401/14; A61K 31/506; C07D (13) B
405/14; A61P 3/10; A61K 31/496; A61K
31/5513

-
- (21) 1-2022-03735 (22) 13/11/2020
(86) PCT/KR2020/016019 13/11/2020 (87) WO 2021/096304 20/05/2021
(30) 10-2019-0146798 15/11/2019 KR; 10-2020-0022485 24/02/2020 KR
(45) 27/10/2025 451 (43) 25/08/2022 413A
(73) ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
2, Baumoe-ro 27-gil, Seocho-gu, Seoul 06752, Republic of Korea
(72) YOON, Hong Chul (KR); AN, Kyung Mi (KR); LEE, Myong Jae (KR); LEE, Jin
Hee (KR); KIM, Jeong-geun (KR); IM, A-rang (KR); JEON, Woo Jin (KR); JEONG,
Jin Ah (KR); HEO, Jaeho (KR); HONG, Changhee (KR); KIM, Kyeojin (KR);
PARK, Jung-eun (KR); SOHN, Te-ik (KR); OH, Changmok (KR); HONG, Da Hae
(KR); KWON, Sung Wook (KR); KIM, Jung Ho (KR); SHIN, Jae Eui (KR); YOO,
Yeongran (KR); CHANG, Min Whan (KR); JANG, Eun Hye (KR); JE, In-gyu (KR);
CHOI, Ji Hye (KR); KIM, Gunhee (KR); JUN, Yearin (KR).
(74) Công ty TNHH Trà và cộng sự (TRA & ASSOCIATES CO.,LTD)
-

(54) CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ GLP-1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2022-03735

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức hóa học 1, chất đồng phân quang học của hợp chất và muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học. Các hợp chất, chất đồng phân và muối thể hiện hoạt tính tuyệt vời làm chất chủ vận thụ thể GLP-1. Đặc biệt, như các chất chủ vận thụ thể GLP-1, các hợp chất này thể hiện độ dung nạp glucoza tuyệt vời, do đó có tiềm năng lớn được sử dụng làm chất điều trị cho các bệnh chuyển hóa. Hơn nữa, chúng thể hiện tính an toàn dược lý tuyệt vời cho hệ tim mạch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất chứa chất chủ vận GLP-1R mới và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Insulin là peptit được tiết ra bởi các tế bào beta tuyến tụy và insulin là chất đóng vai trò rất quan trọng trong việc điều chỉnh đường huyết trong cơ thể. Bệnh đái tháo đường là bệnh về chuyển hóa trong đó nồng độ glucoza trong máu tăng do sự tiết insulin không đủ hoặc sự hoạt động bình thường của nó. Trường hợp trong đó đường huyết tăng do sự không ổn định để tiết insulin từ tuyến tụy được gọi là bệnh đái tháo đường tuýp 1. Bởi vậy, cần phải dùng insulin để điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 1. Mặt khác, khi sự tiết insulin là không đủ hoặc insulin đã tiết ra không hoạt động một cách phù hợp và do đó đường huyết trong cơ thể không được kiểm soát và tăng lên, trường hợp này được gọi là bệnh đái tháo đường tuýp 2, bệnh này được điều trị bằng cách sử dụng thuốc hạ đường huyết trên cơ sở chất hóa học.

Đã được nổi tiếng dựa trên các nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn rằng việc kiểm soát đường huyết nghiêm ngặt ở mức đường huyết bình thường trong việc điều trị bệnh đái tháo đường là quan trọng để ngăn ngừa các biến chứng khác nhau gây ra bởi bệnh đái tháo đường. Hợp chất ứng viên có thể hạ thấp đường huyết bằng cách kích thích mạnh sự tiết insulin bao gồm hormon được gọi là peptit giống glucagon-1 (GLP-1). GLP-1 được phát hiện ra lần đầu vào năm 1985 như hormon incretin được tiết ra bởi các tế bào L trong hồi tràng và kết tràng. GLP-1 làm tăng sự tiết insulin bằng cách tác động lên một thụ thể được gọi là GLP-1R (thụ thể peptit-1 giống glucagon). GLP-1 được tiết ra qua sự kích thích của các chất dinh dưỡng được hấp thụ hoặc lượng đường trong máu. Việc điều trị bệnh đái tháo đường bằng GLP-1 có ưu điểm là không xảy ra sự hạ đường huyết do insulin được tiết ra tùy thuộc vào nồng độ glucoza. Ngoài ra, hormon này được biết là có hiệu quả trong việc giảm chuyển động của hệ tiêu hóa trên và ngăn sự thèm ăn, và tăng sinh các tế bào beta hiện có của tuyến tụy.

Do những đặc điểm trên đây, GLP-1 là hợp chất ứng viên được áp dụng cho

phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2, nhưng nó có nhiều trở ngại trong việc phát triển như một loại thuốc vì chu kỳ bán rã trong máu của nó chỉ là 2 phút. Để khắc phục những thiếu sót của GLP-1 do thời gian tác dụng ngắn, gần đây, các thuốc điều trị đã được phát triển sử dụng chất tương tự GLP-1 và chất ức chế DPP-4 có khả năng kháng lại một loại enzym được gọi là dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) phá hủy GLP-1 trong máu (Oh, Tập chí SJ "Glucagon-like Peptit-1 Analogue and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors" của Korean Endocrine Society Vol. 21 (6), pp. 437-447, 2006; Holst, J. J. "Glucagon like peptit 1: a newly discovered gastrointestinal hormone" Gastroenterology Vol. 107, pp. 1848-1855, 1994).

Trong số các peptit tiết ra insulin ngoài GLP-1, exendin là peptit được tìm thấy trong dịch tiết nước bọt của thằn lằn đốm Mexico (*Herodermas horridum*) và quái vật Gila (*Helloderma suspectum*) là loài bò sát nội sinh của vùng Arizona và Bắc Mexico. Exendin-3 có trong dịch tiết nước bọt của *Herodermas horridum*, và exendin-4 có trong dịch tiết nước bọt của *Helloderma suspectum*, và cả hai đều có độ tương đồng cao với trình tự GLP-1 (Goke et al., J. Biol. Chem. Vol. 268, pp. 19650-19655, 1993). Các báo cáo nghiên cứu được lý công bố rằng exendin-4 có thể tác động vào các thụ thể GLP-1 trên các tế bào tiết insulin cụ thể, các tế bào tuyến hình chùm phân tán từ tuyến tụy của chuột lang và các tế bào thành dạ dày của chúng. Peptit này đã được báo cáo là kích thích sự giải phóng somatostatin và ức chế sự giải phóng gastrin từ dạ dày đã phân lập.

Hiện nay, các chất tương tự GLP-1 khác nhau có khả năng kháng lại enzym DPP-4 phá hủy GLP-1 trong máu đã được phát triển và đang được sử dụng làm thuốc điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2. Các chất tương tự GLP-1 này có chu kỳ bán rã dài hơn đáng kể so với GLP-1, và do đó chúng có lợi thế trong việc duy trì tác dụng hạ đường huyết trong thời gian dài. Tuy nhiên, không thể dùng chúng qua đường uống, dẫn đến tính tiện lợi của thuốc thấp vì vậy chúng phải được dùng qua đường tiêm. Do đó, gần đây, nghiên cứu để phát hiện ra chất chủ vận GLP-1R phân tử nhỏ có thể được dùng qua đường uống và có thể được sử dụng làm thuốc điều trị bệnh đái tháo đường đang được thực hiện. Gần đây, tại Hàn Quốc, đã được báo cáo rằng DA-15864 như một hợp chất phân tử nhỏ mới có thể kích thích có chọn lọc thụ thể GLP-1 ở người và chuột hoạt động như một chất chủ vận thụ thể GLP-1 có thể được dùng qua đường uống để điều trị bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì. (Moon, H.-S. et al., "The development of non-peptide glucagon-like peptide 1 receptor agonist for the treatment

of type 2 diabetes" Arch. Pharm. Res, Vol. 34(7), pp. 1041 - 1043, 2011). Các công thức thuốc uống này có giá trị phát triển cao ở chỗ chúng hoạt động như chất chủ vận GLP-1R với sự dễ dàng trong việc sử dụng được cải thiện.

Hơn nữa, các cơ quan quản lý như FDA Hoa Kỳ đang chú ý đến tác dụng phụ đối với tim mạch của thuốc có thể gây đột tử, đặc biệt là sự kéo dài QT và sự tái phân cực tâm thất chậm. Nghiên cứu dược lý về tính an toàn đối với tim mạch của chất mới đang được nhấn mạnh. Về vấn đề này, gen liên quan ete-a-go-go ở người (hERG) là gen mã hóa tiểu đơn vị của các kênh kali của người chịu trách nhiệm về dòng điện kali chính lưu chậm (IKr), dường như có vai trò ảnh hưởng nhất trong việc xác định khoảng thời gian của điện thế hoạt động và do đó là khoảng QT. Nếu kênh hERG bị ức chế bởi thuốc, sự tái phân cực tâm thất được xác định bằng thời gian của điện thế hoạt động của tim bị chậm lại, một tác dụng có thể được đo lường như sự kéo dài khoảng QT trên ECG. Điều này có liên quan đến độc tính tim như rối loạn nhịp tim bao gồm xoắn đỉnh (Torsade de pointes) (TdP). Dược chất mới cần được đánh giá về mức độ ức chế các kênh hERG có tác dụng đáng kể đến sự kéo dài QT liên quan đến các tác dụng bất lợi đối với tim mạch. Trong quy trình này, hầu hết các loại thuốc có tác dụng ức chế các kênh hERG, và do đó quy trình phát triển của chúng có thể dừng lại.

Đặc biệt, trong quy trình phát triển các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường, sự kéo dài QT là một sự xem xét cần thiết. Trong trường hợp mắc bệnh đái tháo đường, nguyên nhân tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ tăng gấp 2 đến 3 lần hoặc cao hơn. Phụ nữ được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường trước 30 tuổi được biết là có nguy cơ bị nhồi máu cơ tim hoặc bệnh động mạch vành gây tử vong cao hơn. Do đó, nếu thuốc chống đái tháo đường gây ra sự kéo dài QT thì bản thân thuốc đó khó có thể phát triển với hạn chế không thể tránh khỏi để sử dụng lâu dài, ngay cả khi nó có tác dụng tuyệt vời.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

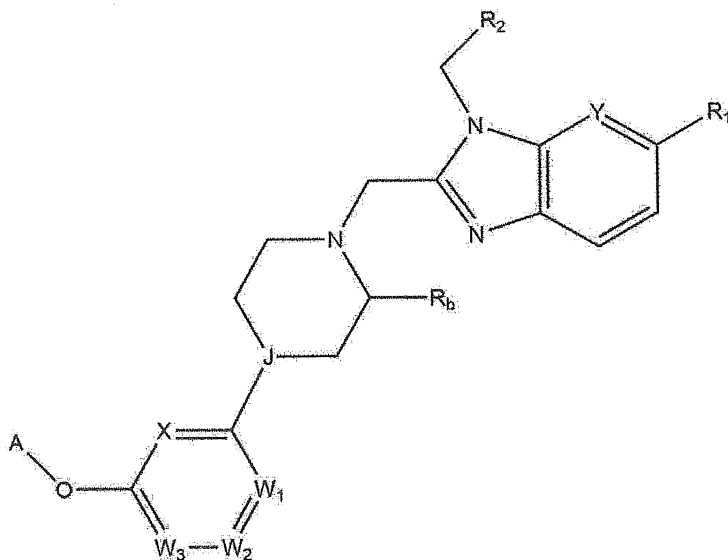
Vấn đề kỹ thuật

Do đó, cần có thuốc điều trị mới. Để đáp ứng nhu cầu, sáng chế đề xuất các hợp chất chủ vận thụ thể GLP-1 mới có thể làm tăng đáng kể hoạt tính của thụ thể GLP-1 từ các chất ứng viên khác nhau.

Giải pháp Kỹ thuật

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, các chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học:

Công thức hóa học 1



trong đó R_1 là $-C(=O)R_a$, trong đó R_a là $-OH$ hoặc $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$

Y là $-CH-$ hoặc $-N-$;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl có từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, heteroaryl có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế; alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, trong đó aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, alkyl, và xycloalkyl được thế bao gồm ít nhất một phần tử thế là $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, halogen, hoặc $-CN$;

R_b là hydro hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

J là $-CH-$ hoặc $-N-$;

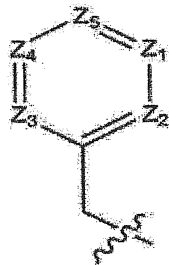
X là $-CR_c-$ hoặc $-N-$, trong đó R_c được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

W_1 là $-CR_d-$, trong đó R_d được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

W_2 là $-CR_e-$ hoặc $-N-$, trong đó R_e được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-$

CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl;

W₃ là -CR_f-, trong đó R_f được chọn từ nhóm bao gồm -H, halogen, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl; và



A là , trong đó:

Z₁ là -CR_g- hoặc -N-, trong đó R_g được chọn từ nhóm bao gồm -H, halogen, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl;

Z₂ là -CR_h- hoặc -N-, trong đó R_h được chọn từ nhóm bao gồm -H, halogen, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl;

Z₃ là -CR_i- hoặc -N-, trong đó R_i được chọn từ nhóm bao gồm -H, halogen, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl;

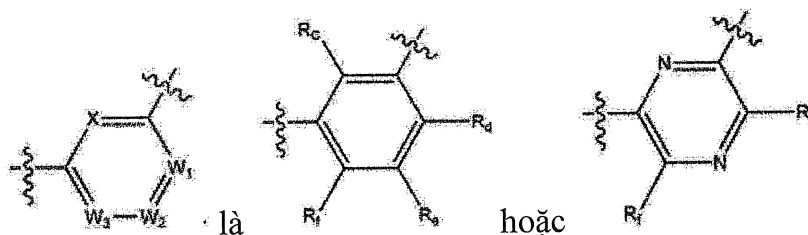
Z₄ là -CR_j- hoặc -N-, trong đó R_j được chọn từ nhóm bao gồm -H, halogen, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl;

Z₅ là -CR_k- hoặc -N-, trong đó R_k được chọn từ nhóm bao gồm -H, halogen, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂, và -C₁-C₄ haloalkyl; và

Z₁ đến Z₅ thỏa mãn một trong số các điều kiện sau:

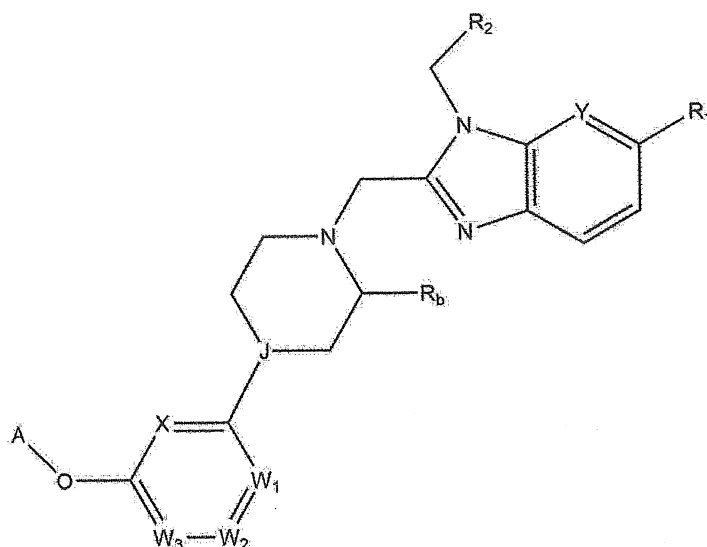
i) ít nhất một trong số Z₁ đến Z₅ là -N-; và

ii) Z₁ là -CR_g-, Z₂ là -CR_h-, Z₃ là -CR_i-, Z₄ là -CR_j-, Z₅ là -CR_k-, và trong đó khi Z₁ đến Z₅ thỏa mãn điều kiện ii),



Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, các chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc các chất đồng phân:

Công thức hóa học 1



trong đó R_1 là $-C(=O)R_a$, trong đó R_a là $-OH$ hoặc $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$

Y là $-CH-$ hoặc $-N-$;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl có từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, heteroaryl có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, trong đó aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, alkyl, và xycloalkyl được thế bao gồm ít nhất một phần tử thế là $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, halogen, hoặc $-CN$;

R_b là hydro hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

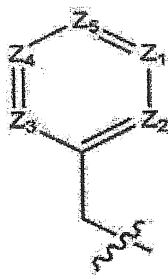
J là $-CH-$ hoặc $-N-$;

X là $-CR_c-$ hoặc $-N-$, trong đó R_c được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

W_1 là $-CR_d-$, trong đó R_d được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

W_2 là $-CR_e-$ hoặc $-N-$, trong đó R_e được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

W_3 là $-CR_f-$, trong đó R_f được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$; và



A là , trong đó:

Z_1 là $-CR_g-$ hoặc $-N-$, trong đó R_g được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

Z_2 là $-CR_h-$ hoặc $-N-$, trong đó R_h được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

Z_3 là $-CR_i-$ hoặc $-N-$, trong đó R_i được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

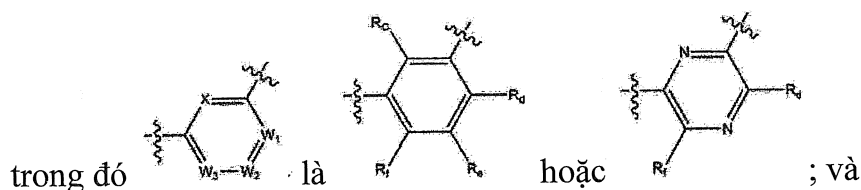
Z_4 là $-CR_j-$ hoặc $-N-$, trong đó R_j được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$;

Z_5 là $-CR_k-$ hoặc $-N-$, trong đó R_k được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH_2$, $-NO_2$, và $-C_1-C_4 \text{ haloalkyl}$; và

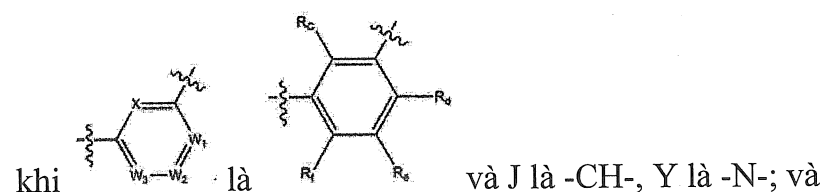
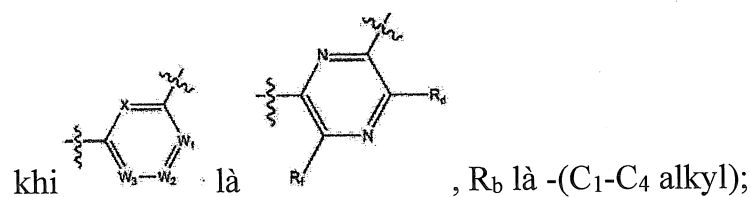
Z_1 đến Z_5 thỏa mãn một trong số các điều kiện sau:

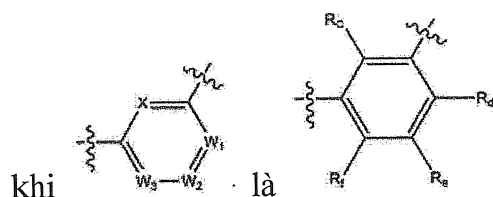
i) ít nhất một trong số Z_1 đến Z_5 là $-N-$; và

ii) Z_1 là $-CR_g-$, Z_2 là $-CR_h-$, Z_3 là $-CR_i-$, Z_4 là $-CR_j-$, Z_5 là $-CR_k-$,



trong đó:





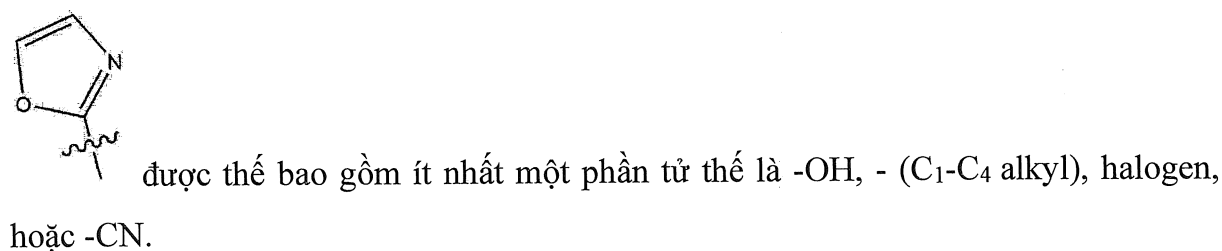
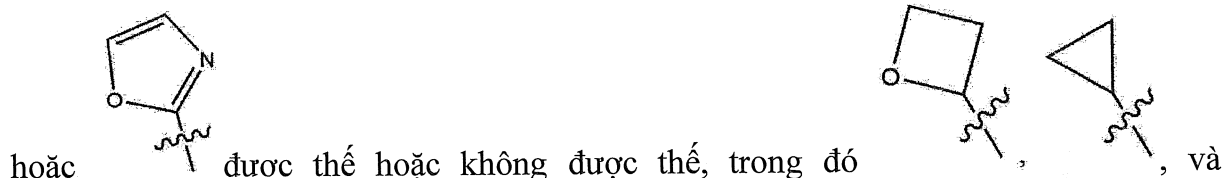
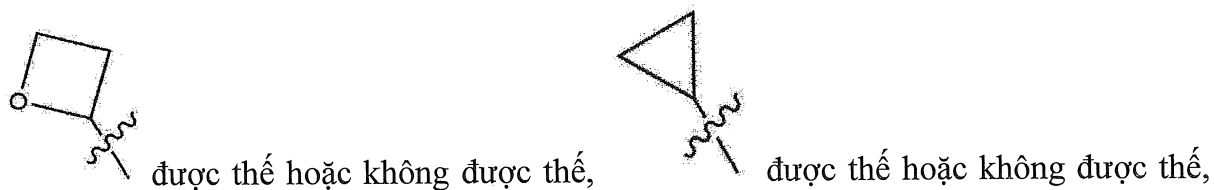
khi W_2 là và J là -N-, R_2 is xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án thực hiện, trong công thức hóa học 1, Z_1 là - CR_g - hoặc -N-, Z_2 là - CR_h - hoặc -N-, Z_3 là - CR_i - hoặc -N-, Z_4 là - CR_j - hoặc -N-, Z_5 là - CR_k - hoặc -N-, và chỉ một trong số Z_1 đến Z_5 là -N-.

Theo một vài phương án thực hiện, trong công thức hóa học 1, J là -N-, X là -N-; W_2 là - CR_e -, Z_1 là - CR_g - hoặc -N-, Z_2 là - CR_h - hoặc -N-, Z_3 là - CR_i - hoặc -N-, Z_4 là - CR_j - hoặc -N-, Z_5 là - CR_k - hoặc -N-, và chỉ một trong số Z_1 đến Z_5 là -N-.

Theo một số phương án thực hiện, trong công thức hóa học 1, R_2 được chọn từ nhóm bao gồm oxazol được thế hoặc không được thế, oxaxyclobutan được thế hoặc không được thế chứa cacbon tâm không đối xứng, imidazol được thế hoặc không được thế, C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, và C_3 - C_5 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, trong đó oxazol, oxaxyclobutan, imidazol, alkyl, và xycloalkyl được thế bao gồm ít nhất một phần tử thế là -OH, - (C_1 - C_4 alkyl), halogen, hoặc -CN.

Theo một số phương án thực hiện, trong công thức hóa học 1, R_2 là

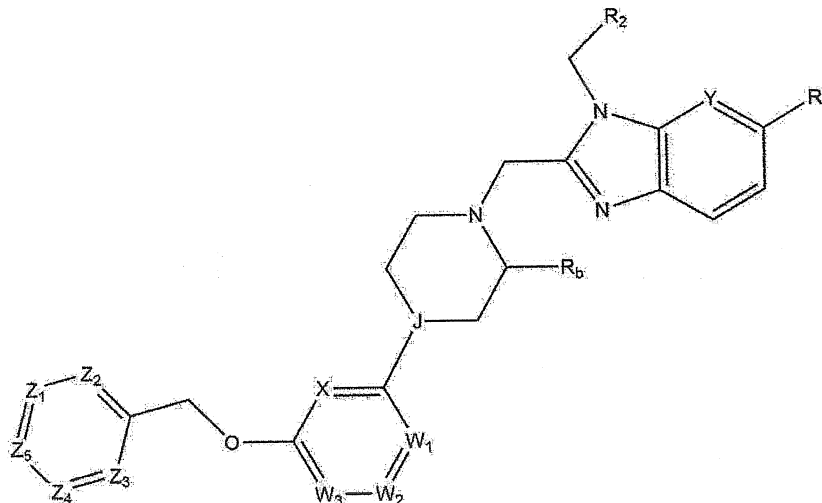


Theo một số phương án thực hiện, trong công thức hóa học 1, Y là -CH-.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức hóa học 2

dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

Công thức hóa học 2

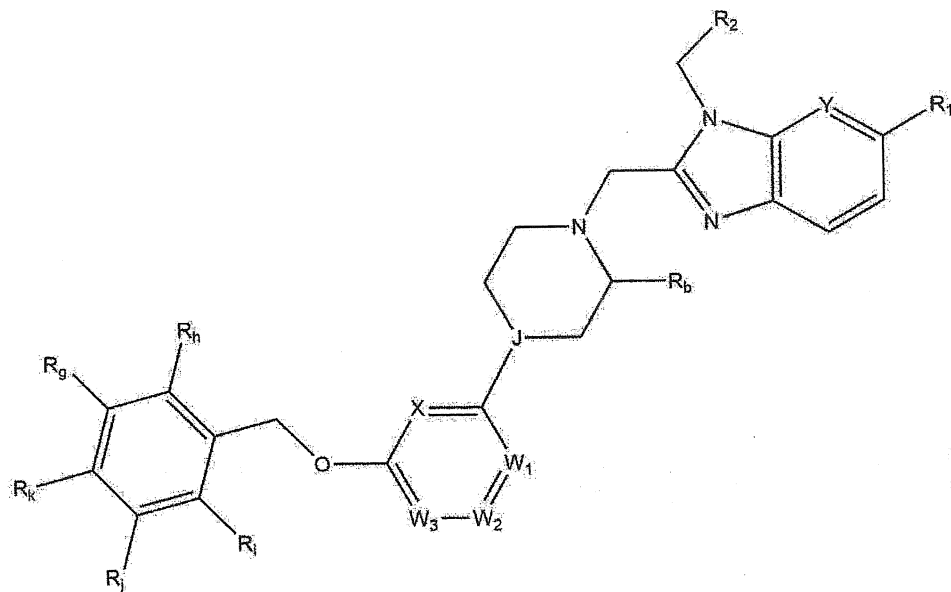


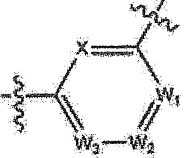
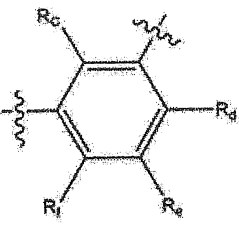
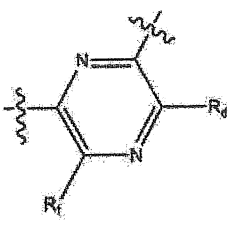
trong đó Z_1 là $-CR_g-$ hoặc $-N-$, Z_2 là $-CR_h-$ hoặc $-N-$, Z_3 là $-CR_j-$ hoặc $-N-$, Z_4 là $-CR_j-$ hoặc $-N-$, Z_5 là $-CR_k-$ hoặc $-N-$, và ít nhất một trong số Z_1 đến Z_5 là $-N-$ và trong đó X , W_1 , W_2 , W_3 , J , R_b , R_2 , Y và R_1 giống với những chất được định nghĩa theo công thức hóa học 1.

Theo một số phương án thực hiện, trong công thức hóa học 2, Z_1 là $-CR_g-$ hoặc $-N-$, Z_2 là $-CR_h-$ hoặc $-N-$, Z_3 là $-CR_i-$ hoặc $-N-$, Z_4 là $-CR_j-$ hoặc $-N-$, Z_5 là $-CR_k-$ hoặc $-N-$, và chỉ một trong số Z_1 đến Z_5 là $-N-$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức hóa học 3 dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

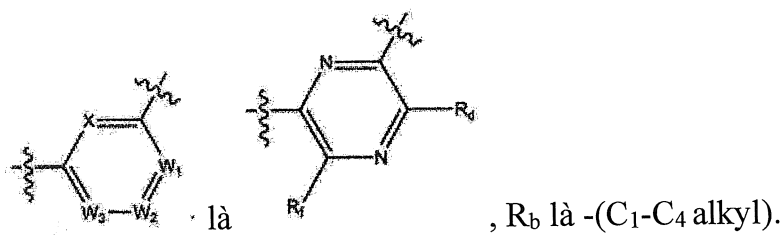
Công thức hóa học 3



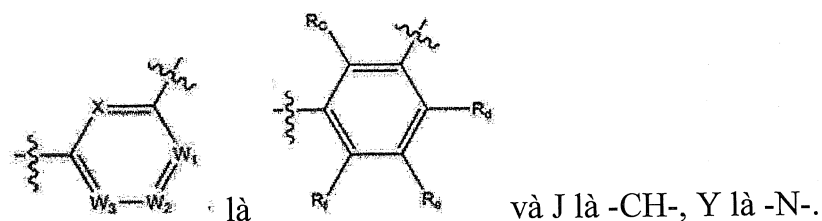
trong đó  là  hoặc , và trong

đó $R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, X, W_1, W_2, W_3, R_c, R_d, R_e, R_f, J, R_b, R_2, Y$, và R_1 giống với các chất được định nghĩa theo Công thức hóa học 1 trên đây.

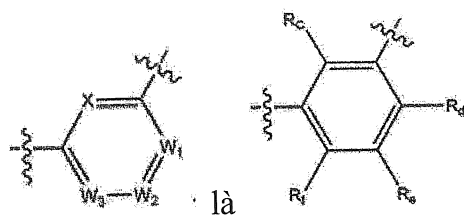
Theo một số phương án thực hiện, trong Công thức hóa học 3, khi



Theo một số phương án thực hiện, trong Công thức hóa học 3, khi



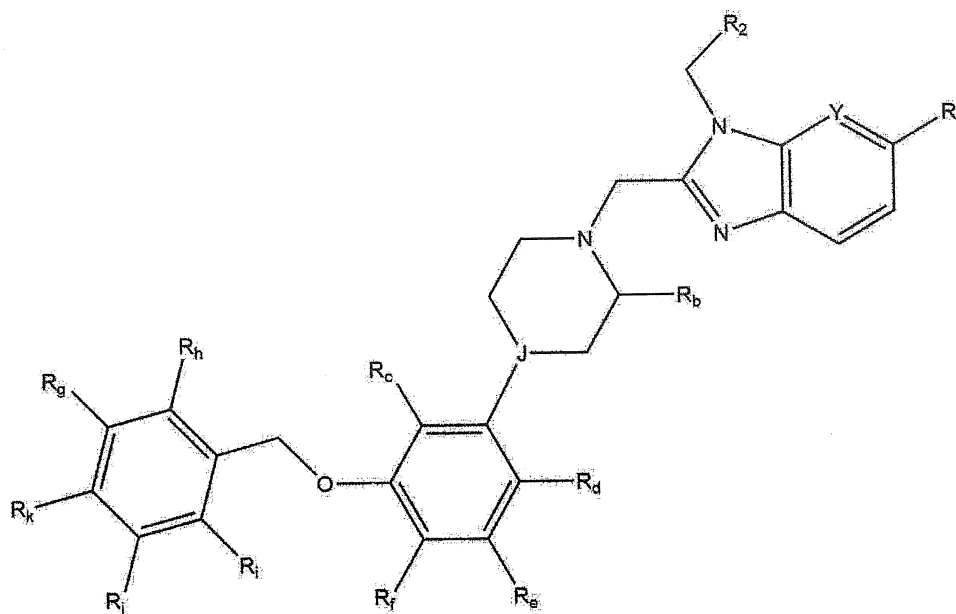
Theo một số phương án thực hiện, trong Công thức hóa học 3, khi



là và J là -N-, R₂ là xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức hóa học 3-1 dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

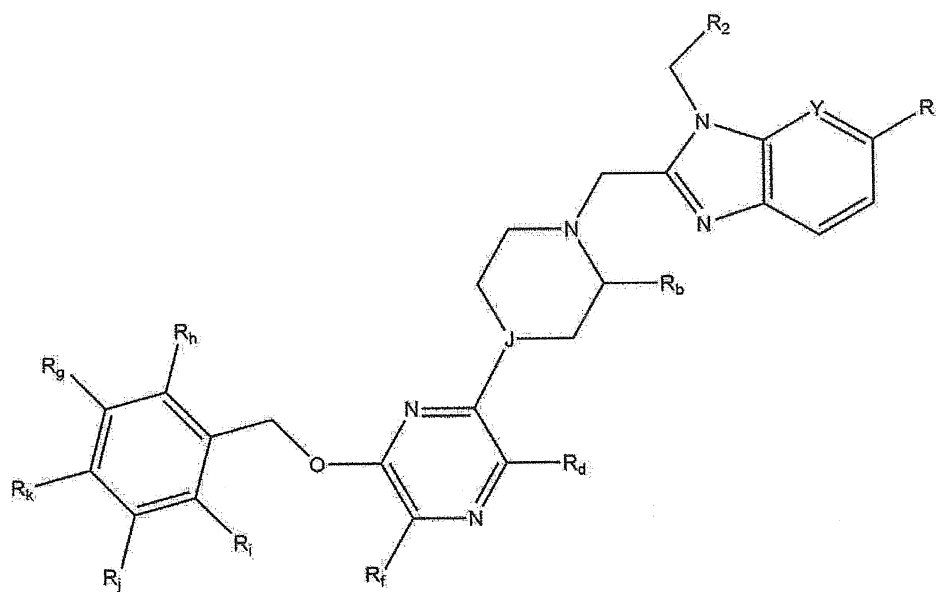
Công thức hóa học 3-1



trong đó R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_c, R_d, R_e, R_f, J, R_b, R₂, Y, và R₁ giống với các chất được định nghĩa theo Công thức hóa học 1 trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức hóa học 3-2 dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

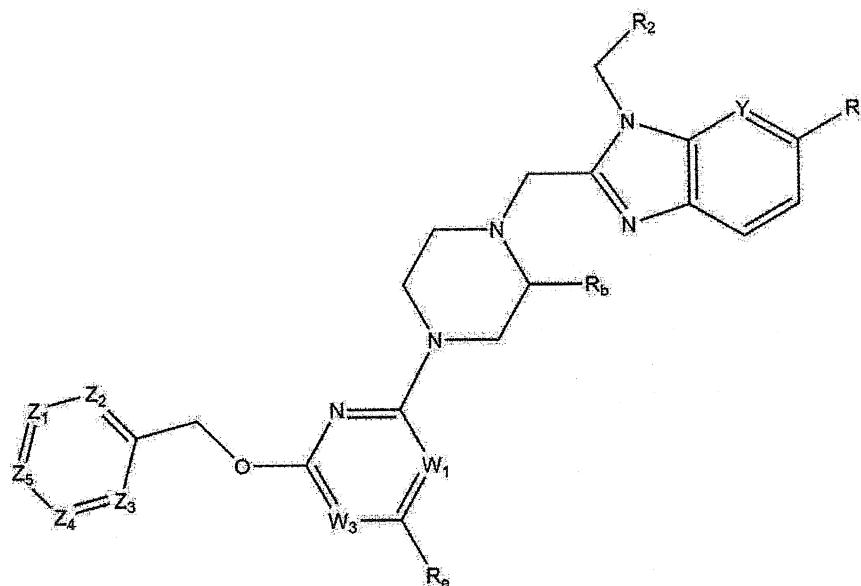
Công thức hóa học 3-2



trong đó R_g , R_h , R_i , R_j , R_k , R_d , R_f , J , R_b , R_2 , Y , và R_1 giống với các chất được định nghĩa theo Công thức hóa học 1 trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức hóa học 4 dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

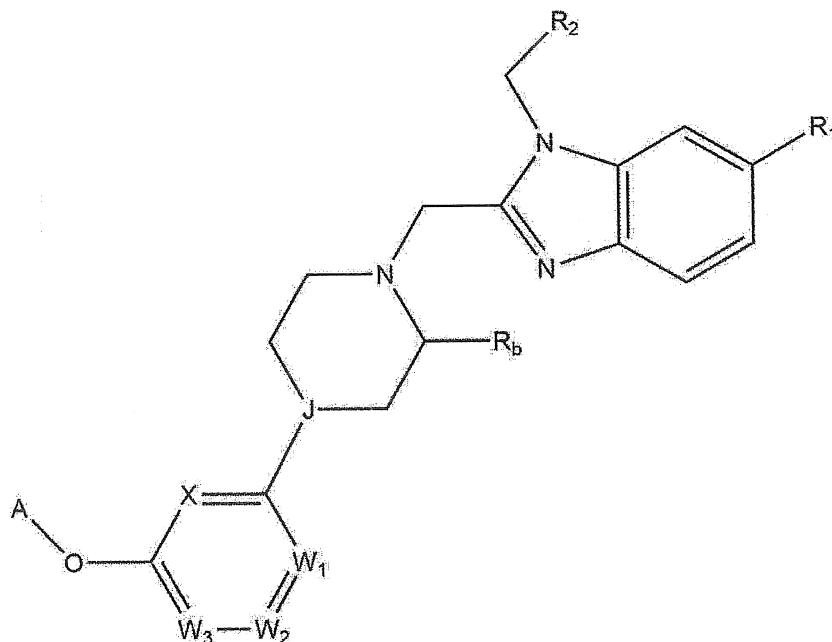
Công thức hóa học 4



trong đó Z_1 là $-CR_g-$ hoặc $-N-$, Z_2 là $-CR_h-$ hoặc $-N-$, Z_3 là $-CR_i-$ hoặc $-N-$, Z_4 là $-CR_j-$ hoặc $-N-$, Z_5 là $-CR_k-$ hoặc $-N-$, và chỉ một trong số Z_1 đến Z_5 là $-N-$, và trong đó W_1 , R_e , W_3 , R_b , R_2 , Y , và R_1 giống với các chất được định nghĩa theo Công thức hóa học 1 trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức hóa học 5 dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

Công thức hóa học 5



trong đó A, X, W₁, W₂, W₃, J, R_b, R₂, và R₁ giống với các chất được định nghĩa theo Công thức hóa học 1 trên đây.

Theo một số phương án thực hiện, sáng chế đề xuất các hợp chất được liệt kê dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

axit 1-(oxazol-2-ylmetyl)-2-((4-(6-(pyridin-4-ylmetoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit 1-(oxazol-2-ylmetyl)-2-((4-(6-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit 1-(oxazol-2-ylmetyl)-2-((4-(6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(3-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(3-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(3-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(6-((5-cloropyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(((S)-oxetan-2-yl)metyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylic;

axit (S)-2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-((1-floxypropyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-axit carboxylic; và

axit 2-(((S)-4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic; chất đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh chuyển hóa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị các bệnh chuyển hóa, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho đối tượng ít nhất một trong số các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh chuyển hóa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng để bào chế thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh chuyển hóa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh chuyển hóa chứa ít nhất một trong số các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất chủ vận GLP-1R chứa ít nhất một trong số các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Các hợp chất, chất đồng phân quang học và muối được dụng theo sáng chế bộc lộ tác dụng tuyệt vời làm chất chủ vận GLP-1. Cụ thể, kết quả thực hiện xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh giữa cAMP nội bào được tạo ra trong tế bào và cAMP ngoại bào được đánh dấu bằng thuốc nhuộm thể hiện rằng các hợp chất, chất đồng phân quang học và muối được dụng theo sáng chế có tác dụng tuyệt vời làm chất chủ vận GLP-1. Ngoài ra, thử nghiệm dung nạp glucoza trên khỉ cho thấy rằng các hợp chất, chất đồng phân quang học và muối được dụng theo sáng chế có khả năng dung nạp glucoza tuyệt vời ở cả đường tiêm tĩnh mạch và đường uống cũng như có các đặc tính dược động học tuyệt vời.

Ngoài ra, các hợp chất, chất đồng phân quang học và muối được dụng theo sáng chế thể hiện tính an toàn được lý tuyệt vời đối với hệ tim mạch. Cụ thể, kết quả phân tích qua xét nghiệm hERG cho thấy rằng các hợp chất, chất đồng phân quang học và muối được dụng theo sáng chế có tính an toàn đối với tim mạch cao đáng kể và nguy cơ độc tính trên tim như rối loạn nhịp tim thấp đáng kể trong thời gian sử dụng dài. Do đó, tác dụng của các hợp chất, chất đồng phân quang học và muối được dụng theo sáng chế là khác hoặc cao hơn so với tác dụng của hợp chất hiện có.

Thuật ngữ bệnh chuyển hóa được sử dụng trong tài liệu này bao gồm, ví dụ, bệnh đái tháo đường (T1D và/hoặc T2DM, chẳng hạn như tiền bệnh đái tháo đường), T1D vô căn (tuýp 1b), bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA), T2DM khởi phát sớm (EOD), bệnh đái tháo đường khởi phát không điển hình ở thanh thiếu niên (YOAD), bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành (MODY),

bệnh đái tháo đường liên quan đến suy dinh dưỡng, bệnh đái tháo đường thai kỳ, tăng đường huyết, kháng insulin, kháng insulin ở gan, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận (ví dụ: suy thận cấp, rối loạn chức năng ống thận, thay đổi tiền viêm đối với ống lượn gần), bệnh vồng mạc do đái tháo đường, rối loạn chức năng tế bào tạo mỡ, tích tụ mỡ nội tạng, ngưng thở khi ngủ, béo phì (ví dụ, béo phì vùng dưới đồi và béo phì đơn gen) và các bệnh đi kèm (ví dụ viêm xương khớp và đái dầm), rối loạn ăn uống (ví dụ: hội chứng ăn uống vô độ, chứng biếng ăn tâm thần và hội chứng béo phì, chẳng hạn như hội chứng Prader-Willi và hội chứng Barde-Biedl), tăng cân do sử dụng các loại thuốc khác (ví dụ, tăng cân từ việc sử dụng steroid và thuốc chống loạn thần), ăn quá nhiều đường, rối loạn mỡ máu (bao gồm tăng lipid máu, tăng triglycerid máu, tăng cholesterol toàn phần, cholesterol LDL cao và cholesterol HDL thấp), tăng insulin máu, NAFLD (bao gồm các bệnh liên quan như chứng nhiễm mỡ, NASH, xơ hóa, xơ gan, và ung thư biểu mô tế bào gan), bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch (bao gồm cả bệnh động mạch vành), bệnh mạch máu ngoại vi, tăng huyết áp, rối loạn chức năng nội mô, suy giãn mạch máu, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim (ví dụ: hoại tử và tế bào chết theo chương trình), đột quỵ, đột quỵ xuất huyết, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chấn thương sọ não, tăng áp động mạch phổi, tái tạo mạch sau nong mạch, tập tễnh cách hồi, tăng lipid máu sau bữa ăn, toan chuyển hóa, bệnh xeton (ketosis), viêm khớp, loãng xương, bệnh Parkinson, phì đại thất trái, bệnh động mạch ngoại biên, mất thị lực, đục thủy tinh thể, xơ hóa cầu thận, suy thận mạn, hội chứng chuyển hóa, hội chứng X, hội chứng tiền kinh nguyệt, đau thắt ngực, chứng huyết khối, xơ vữa động mạch, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua, tái hẹp mạch, suy giảm chuyển hóa glucoza, triệu chứng suy giảm đường huyết lúc đói, tăng axit uric trong máu, bệnh gút, rối loạn cương dương, rối loạn da và mô liên kết, bệnh vẩy nến, loét chân, viêm loét đại tràng, tăng apo lipoprotein B, bệnh Alzheimer, tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột ngắn, bệnh Crohn, viêm đại tràng, hội chứng ruột kích thích, hội chứng buồng trứng đa nang và nghiện (ví dụ, lạm dụng rượu và/hoặc ma túy).

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "alkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức cấu tạo $-C_nH_{(2n+1)}$. Các ví dụ không giới hạn về chúng bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, 2-metyl-propyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl và hexyl, và các chất tương tự. Ví dụ, " C_1 - C_4

alkyl" có thể đề cập đến alkyl như metyl, etyl, propyl, butyl, 2-metyl-propyl, hoặc isopropyl.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "C₆-C₁₂ aryl" đề cập đến hydrocacbon thơm chứa 6 hoặc 12 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C₆-C₁₂ aryl" đề cập đến, ví dụ, hệ vòng như đơn vòng (ví dụ, phenyl) hoặc hai vòng (ví dụ, indenyl, naphthalenyl, tetrahydronaphtyl, tetrahydroindenyl).

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "C₅-C₁₂ heteroaryl" đề cập đến hydrocacbon thơm chứa từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử cacbon vòng được thế bằng heteroatom chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon dạng vòng hoặc, nếu hóa trị cho phép, liên kết qua nguyên tử nitơ dạng vòng hoặc nguyên tử tương tự. Nhóm heteroaryl bao gồm hệ vòng ngưng tụ benzo có từ 2 đến 3 vòng.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "C₃-C₈ xycloalkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon vòng hóa trị một có công thức cấu tạo -C_nH_(2n-1) chứa trong khoảng từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn của chúng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "C₃-C₈ heteroxycloalkyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl chứa trong khoảng từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một trong số các nhóm metylen vòng (-CH₂-) được thế bằng nhóm được chọn từ -O-, -S- và nitơ. Trong trường hợp này, nitơ có thể tạo ra điểm liên kết hoặc có thể được thế dựa trên các phương án thực hiện.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là trạng thái mà hydro không được thế bằng bất kỳ phân tử thế nào.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl và xycloalkyl được thế" có thể bao gồm ít nhất một phân tử thế là, nghĩa là, 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc nhiều phân tử thế bằng -OH, - (C₁-C₄ alkyl), halogen, hoặc -CN. Mỗi phân tử thế này có thể được thực hiện một cách độc lập.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "halogen" đề cập đến florua, clorua, bromua, hoặc iotua.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "haloalkyl" đề cập đến nhóm

alkyl trong đó hydro được thế bằng một hoặc nhiều halogen (ví dụ, florua, clorua, bromua, hoặc iotua).

Các từ viết tắt sau đây trong sáng chế thể hiện các thuật ngữ tương ứng sau:

EA: etyl axetat

MC: metyl clorua

BINAP: 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaptyl

DCM: điclometan

MTBE: metyl tert-butyl ete

MPLC: sắc ký lỏng áp suất trung bình

TEA: trietylamin

DMF: đimetylformamit

THF: tetrahydrofuran

p-TSA: axit para-toluensulfonic

TBD: triazabixyclođexen

PTLC: Sắc ký lớp mỏng đã bào chế

DMSO: đimetyl sulfoxit

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(đibenzylideneaxeton)đipaladi(0)

MeOH: metanol

KOtBu: kali tert-butoxit

ADDP: 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin

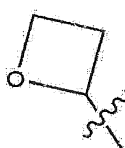
Đường lượn sóng "  " trong tài liệu này chỉ ra điểm liên kết của phần tử thế vào nhóm khác.

Theo một số phương án thực hiện, trong Công thức hóa học 1, R_1 là $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}$, và R_a là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{O}-$ (C_1 - C_4 ankyl). Tốt hơn, R_1 có thể là $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

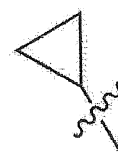
Trong Công thức hóa học 1, R_2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl có từ 6 đến 12

nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, heteroaryl có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, trong đó aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, alkyl, và xycloalkyl được thế bao gồm ít nhất một phần tử thế là -OH, -(C₁-C₄ alkyl), halogen, hoặc -CN. Tốt hơn, R₂ có thể được chọn từ nhóm bao gồm oxazol được thế hoặc không được thế, oxaxyclobutan được thế hoặc không được thế có chứa cacbon trung tâm không đối xứng, imidazol được thế hoặc không được thế, alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thế hoặc không được thế, và C₃ đến C₅ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, trong đó oxazol, oxaxyclobutan, imidazol, alkyl, và xycloalkyl được thế bao gồm ít nhất một phần tử thế là -OH, -(C₁-C₄ alkyl), halogen, hoặc -CN.

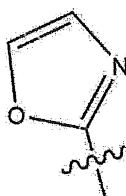
Cụ thể hơn, R₂ có thể là



được thế hoặc không được thế,



được thế hoặc không được thế, hoặc

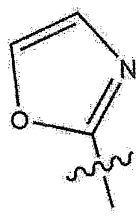


được thế hoặc không được thế, trong

đó



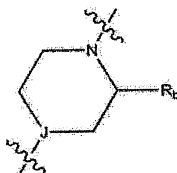
, và



được thế bao gồm ít nhất một phần tử thế là -OH, -(C₁-C₄ alkyl), halogen, hoặc -CN.

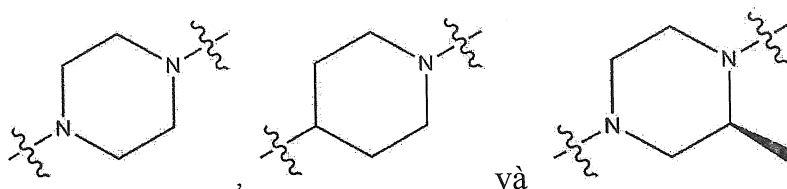
Theo một số phương án thực hiện, Y có thể là -CH-.

Theo một số phương án thực hiện, trong Công thức hóa học 1, khi A là pyridin



được thế hoặc không được thế,
hợp chất sau:

có thể được chọn từ nhóm bao gồm các

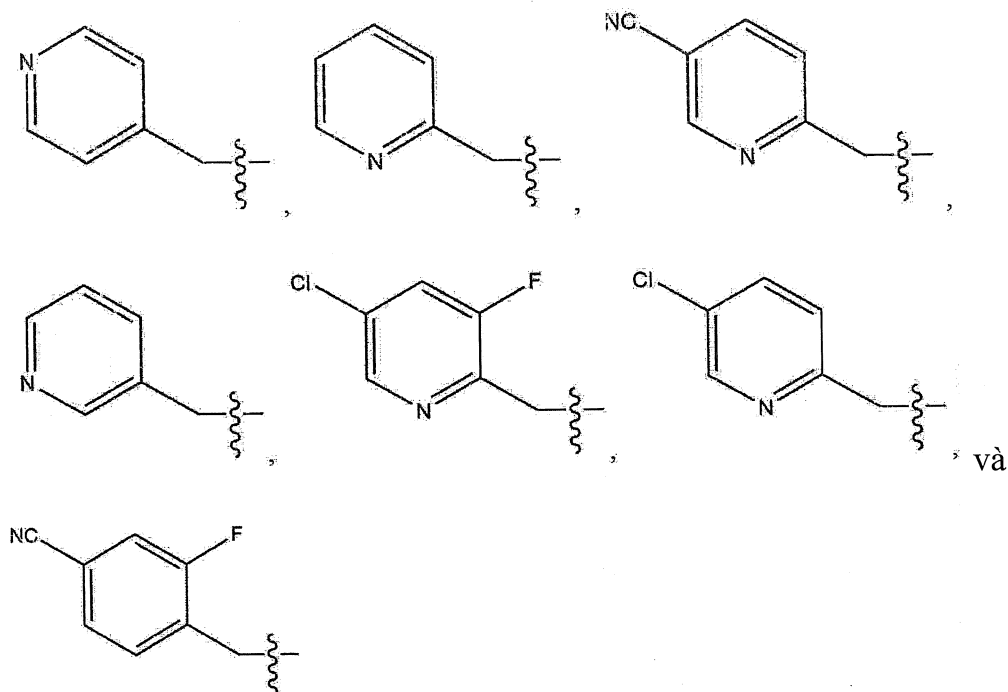


Theo một số phương án thực hiện, A là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridin được thế hoặc không được thế, trong đó phần tử thế có thể bao gồm ít nhất một phần tử thế chọn từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, -O- (C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -NO₂ và -C₁-C₄ haloalkyl.

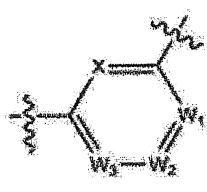
Theo một số phương án thực hiện, khi A là phenyl, A có thể là phenyl được thế, trong đó phần tử thế là một hoặc nhiều phần tử thế là halogen và/hoặc -CN.

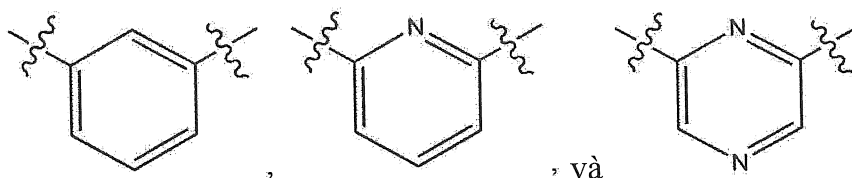
Theo một số phương án thực hiện, khi A là pyridin, A có thể là pyridin được thế hoặc không được thế, trong đó phần tử thế là một hoặc nhiều phần tử thế là halogen và/hoặc -CN.

Theo một số phương án thực hiện, A có thể được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:



Theo một số phương án thực hiện, khi A là pyridin được thế hoặc không được

thế thì  có thể được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:



Các hợp chất và chất trung gian như được mô tả dưới đây được đặt tên theo quy ước đặt tên được cung cấp từ ChemBioDraw Ultra. Quy ước đặt tên thường phù hợp với các khuyến nghị của Liên minh Quốc tế về Hóa học cơ bản và Hóa học ứng dụng (IUPAC) về danh pháp hóa học hữu cơ và các quy tắc về chỉ số CAS. Sẽ được đánh giá cao rằng tên hóa học có thể chỉ có dấu ngoặc đơn, hoặc cả dấu ngoặc đơn và dấu ngoặc vuông. Phần mô tả hóa học lập thể có thể được đặt ở các vị trí khác nhau trong chính tên gọi, tùy thuộc vào quy ước đặt tên. Những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ nhận thức được các biến thể định dạng như vậy và có thể đánh giá cao rằng chúng cung cấp cùng một cấu trúc hóa học.

Các hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dùng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ.

Muối cộng axit thích hợp được tạo thành từ axit tạo thành muối không độc. Ví dụ về chúng có thể bao gồm axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, citrat, xyclamat, ediselat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hybenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, methyl sulfat, naphtylat, 2-naphsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, suxinat, tannat, tartrat, tosylat, trifloaxetat, axit 1,5-naphtalendisulfonic và muối xinafoat.

Muối cộng bazơ thích hợp được tạo thành từ bazơ tạo thành muối không độc. Ví dụ về chúng có thể bao gồm nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, diethylamin, bi(2-hydroxyetyl)amin (diolamin), glyxin, lysin, magie, meglumin, 2-aminoetanol (olamin), kali, natri, 2-amino-2-(hydroxymetyl) propan-1,3-diol (tri hoặc trimetamin), và muối kẽm.

Ngoài ra, muối hemi của axit và bazơ như muối hemisulfat và hemicanxi có thể được tạo thành.

Các hợp chất, các chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng không solvat hóa và solvat hóa. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “solvat” đề cập đến phức hợp phân tử bao gồm một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng (ví dụ etanol) cũng như hợp chất có Công thức hóa học 1, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học. Thuật ngữ 'hydrat' đề cập đến solvat khi dung môi là nước.

Phức hợp nhiều thành phần (ngoài muối và solvat) cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Trong mỗi liên hệ này, một thuốc chữa bệnh và một hoặc nhiều thành phần khác sau đó sẽ có mặt trong một lượng hợp thức hoặc không hợp thức. Phức hợp của loại này chứa trong các hợp chất bao gồm (phức chất thành phần lỏng nhau thuốc - chủ) và đồng tinh thể. Đồng tinh thể thường được định nghĩa là phức chất tinh thể của các thành phần phân tử trung tính được liên kết với nhau qua các tương tác không cộng hóa trị, nhưng các đồng tinh thể có thể là các phức chất của các phân tử trung tính với muối. Đồng tinh thể có thể được bào chế bằng cách kết tinh nóng chảy, bằng cách kết tinh lại từ dung môi, hoặc bằng cách nghiền vật lý các thành phần cùng với nhau.

Các hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể tồn tại ở trạng thái rắn liên tục từ vô định hình hoàn toàn đến kết tinh hoàn toàn. Thuật ngữ “vô định hình” đề cập đến trạng thái trong đó một chất mất đi tính cân đối sắp xếp theo khoảng cách dài ở cấp độ phân tử và các đặc tính vật lý của chất rắn hoặc chất lỏng có thể được thể hiện tùy thuộc vào nhiệt độ. Thông thường, chất này không tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X duy nhất và thể hiện các đặc tính của chất rắn và được mô tả chính thức hơn là chất lỏng. Khi làm nóng chúng, sự thay đổi của chúng từ đặc tính rắn sang lỏng xảy ra. Chất này được đặc trưng bởi sự thay đổi trạng thái (thường là thứ cấp) (“sự chuyển đổi thủy tinh”). Thuật ngữ “kết tinh” đề cập đến pha rắn trong đó một chất có tính cân đối sắp xếp ở cấp độ phân tử và tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X với các đỉnh xác định. Chất này cũng thể hiện các đặc tính của chất lỏng khi được làm nóng đủ, nhưng sự thay đổi của nó từ rắn sang lỏng được đặc trưng bởi sự thay đổi pha (thường là sơ cấp) (“điểm nóng chảy”).

Các hợp chất theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không

đối xứng có thể tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Khi các chất đồng phân cấu tạo chuyển đổi được cho nhau qua rào cản năng lượng thấp, sự đồng phân hóa hoặc hiện tượng đồng phân hóa có thể xảy ra. Ví dụ, điều này có thể tạo ra hiện tượng đồng phân hóa proton trong hợp chất có Công thức hóa học 1 chứa các nhóm imino, keto, hoặc oxim, hoặc tạo ra hiện tượng đồng phân hóa trị trong hợp chất của chúng có chứa các gốc thơm. Kết quả là, hợp chất có thể có ít nhất hai loại hiện tượng đồng phân.

Các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các ion trái dấu có hoạt tính quang học hoặc có tính triệt quang.

Các kỹ thuật truyền thống để điều chế/phân lập các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp không đối xứng từ các tiền chất tinh khiết về mặt quang học thích hợp, ví dụ, sự phân giải các thể raxemic (hoặc các thể raxemic của muối hoặc các dẫn xuất) bằng sắc ký lỏng áp suất cao không đối xứng (HPLC). Ngoài ra, thể raxemic (hoặc tiền chất raxemic) có thể phản ứng với bazơ hoặc axit (ví dụ: 1- phenyletylamin hoặc axit tartaric), khi hợp chất hoạt tính quang học thích hợp, ví dụ, rượu hoặc hợp chất có Công thức hóa học 1 chứa các gốc axit hoặc bazơ. Hỗn hợp đồng phân phi đối hình có thể được tách ra bằng cách sử dụng phép sắc ký và/hoặc sự kết tinh phân đoạn, và một hoặc cả hai chất đồng phân phi đối hình có thể được chuyển đổi thành (các) chất đồng phân đối quang tinh khiết tương ứng bằng cách sử dụng các phương tiện được những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng biết rõ. Hợp chất không đối xứng có Công thức hóa học 1 (và tiền chất không đối xứng của chúng) có thể thu được ở dạng chất đồng phân đối quang đã là giàu bằng phương pháp sắc ký, thường là HPLC, trên nhựa không đối xứng sử dụng pha di động bao gồm các hydrocacbon, thường là chứa trong khoảng từ 0% đến 50% thể tích heptan hoặc hexan, thường là trong khoảng từ 2% đến 20% thể tích isopropanol, và trong khoảng từ 0% đến 5% thể tích alkylamin, thường là 0,1% thể tích diethylamin. Sự cô đặc dung môi rửa giải sẽ tạo ra hỗn hợp được làm giàu. Có thể sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng bằng chất lưu dưới tới hạn và siêu tới hạn. Phương pháp sắc ký không đối xứng hữu ích theo một số phương án thực hiện của sáng chế đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Khi bất kỳ thể raxemic nào kết tinh, có thể có hai loại tinh thể khác nhau. Loại thứ nhất là hợp chất raxemic đã đề cập trên đây (thể raxemic nội bào), trong đó tinh

thể của dạng đồng nhất có chứa cả hai chất đồng phân đối ảnh ở một lượng đẳng phân tử gam thể tích được tạo thành. Loại thứ hai là hỗn hợp raxemic hoặc khối kết trong đó các tinh thể của hai dạng, mỗi dạng bao gồm một chất đồng phân đối ảnh đơn được tạo ra với một lượng đẳng phân tử gam thể tích. Mặc dù cả hai dạng tinh thể có trong hỗn hợp raxemic đều có các đặc tính vật lý giống nhau nhưng chúng có thể có các đặc tính vật lý khác với các đặc tính vật lý của thể raxemic thực. Hỗn hợp raxemic có thể được tách ra bằng các kỹ thuật truyền thống mà những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết.

Các hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dùng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng tiền thuốc của chúng.

Cách dùng và liều lượng

Thông thường, các hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất, hoặc muối được dùng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể được sử dụng với một lượng hữu hiệu quả để điều trị các triệu chứng đã mô tả trong tài liệu này. Đối với mục đích sử dụng và liều lượng, các hợp chất, chất đồng phân quang học hoặc muối được dùng theo sáng chế có thể đơn giản được đề cập đến như là hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua bất kỳ đường thích hợp nào, ở dạng được phù hợp với đường dùng và ở liều lượng hiệu quả để điều trị. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường uống, hoặc qua đường trực tràng, âm đạo, tiêm truyền hoặc dùng cục bộ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng tốt hơn bằng đường uống. Dùng qua đường uống có thể bao gồm việc nuốt để hợp chất đi vào đường tiêu hóa, hoặc có thể bao gồm ngậm hoặc ngậm dưới lưỡi để hợp chất đi vào máu trực tiếp từ khoang miệng.

Theo một số phương án thực hiện, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp vào máu, cơ hoặc các cơ quan nội tạng. Các phương pháp thích hợp để tiêm truyền bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm trong màng bụng, tiêm trong tủy mạch, tiêm não thất, tiêm trong niệu nang, tiêm trong xương ức, tiêm trong sọ, tiêm bắp và tiêm dưới da. Các thiết bị thích hợp cho việc sử dụng qua đường tiêm truyền

bao gồm ống kim tiêm (kể cả vi kim), ống tiêm không kim và kỹ thuật tiêm truyền.

Theo các phương án thực hiện khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cục bộ (nghĩa là, theo cách biểu bì hoặc thẩm thấu qua da) cho da hoặc màng nhầy. Theo một phương án thực hiện khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường mũi hoặc đường hô hấp. Vẫn theo các phương án thực hiện khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường trực tràng hoặc âm đạo. Theo các phương án thực hiện khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp vào mắt hoặc tai.

Hợp chất theo sáng chế và/hoặc thành phần chứa hợp chất có thể được sử dụng dựa trên các yếu tố khác nhau bao gồm loại, tuổi, cân nặng, giới tính và triệu chứng y tế của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng; cách sử dụng; và hoạt tính của một hợp chất cụ thể như được sử dụng. Do đó, cách sử dụng có thể rất khác nhau. Theo một số phương án thực hiện, tổng liều lượng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể thường nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg (tức là mg hợp chất theo sáng chế trên mỗi kg khối lượng cơ thể) để điều trị các triệu chứng đã thảo luận trong tài liệu này. Theo các phương án thực hiện khác, tổng liều lượng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, trong khoảng từ 0,03 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, hoặc trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến khoảng 3 mg/kg. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế lặp lại nhiều lần trong ngày (thường không quá 4 lần một ngày) không phải là hiếm. Thông thường có thể dùng nhiều liều mỗi ngày để tăng tổng liều lượng hàng ngày nếu cần thiết.

Khi dùng qua đường uống, hợp chất có thể được cung cấp ở dạng viên nén, viên nang, chất lỏng, v.v. để kiểm soát các triệu chứng liên quan đến liều lượng cho bệnh nhân. Thuốc điều trị thường chứa trong khoảng từ 0,01 mg đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính.

Các đối tượng thích hợp theo sáng chế bao gồm động vật có vú. Theo một số phương án thực hiện, con người là đối tượng thích hợp. Đối tượng con người có thể là nam hoặc nữ và có thể đang ở bất kỳ giai đoạn phát triển nào.

Thành phần dược phẩm

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các dược phẩm. Cụ thể hơn, một số phương án thực hiện theo sáng chế đề xuất dược phẩm để phòng ngừa và điều trị các

bệnh chuyển hóa, mỗi hoa chứa ít nhất một trong số các hợp chất được thể hiện bởi Công thức hóa học 1, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số muối được dụng của các hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng. Mỗi dược phẩm có thể còn chứa ít nhất một trong số các chất mang được dụng. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "chất mang được dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi tương thích về mặt sinh lý học, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu, và các chất tương tự. Ví dụ về các chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều trong số nước, dung dịch muối, dung dịch muối đậm phosphat, dextroza, glyxerol, etanol, cũng như các sự kết hợp của chúng. Các chất đẳng trương như đường, natri clorua, hoặc rượu đa chức như manitol hoặc sorbitol có thể có trong chế phẩm.

Mỗi dược phẩm có thể còn bao gồm ít nhất một trong số các thành phần hoạt tính dược lý. Ví dụ, thành phần được dụng (ví dụ, chất làm ướt) hoặc một lượng nhỏ thành phần phụ (ví dụ, chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất bảo quản hoặc chất đệm) có thể tăng thời hạn sử dụng hoặc tính hiệu quả của kháng thể hoặc một phần của chúng có thể được chứa trong chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể ở nhiều dạng khác nhau. Chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng, ví dụ, liều lượng lỏng, bán rắn và rắn, chẳng hạn như dung dịch lỏng (ví dụ, dung dịch tiêm và truyền được), chất phân tán hoặc huyền phù, viên nén, thuốc viên, bột, hạt mỡ và thuốc đạn. Hình thức phụ thuộc vào đường dùng dự kiến và mục đích điều trị của chúng.

Chế phẩm thông thường ở dạng dung dịch tiêm và truyền được. Một cách sử dụng là cách tiêm truyền (ví dụ, phương án thực hiện tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong phúc mạc, tiêm bắp). Theo một số phương án thực hiện, thuốc có thể được sử dụng qua đường tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Theo một số phương án thực hiện khác, thuốc có thể được sử dụng qua đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Việc sử dụng dạng chế phẩm rắn có thể đạt được qua đường uống, ví dụ, dựa trên viên nang cứng hoặc mềm, thuốc viên, viên nén, viên ngậm hoặc viên chứa lượng định trước gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án thực hiện, việc sử dụng qua đường uống có thể đạt được dựa trên dạng bột hoặc dạng hạt.

Theo một số phương án thực hiện khác, dạng bào chế uống có thể là dạng dưới lưỡi, ví dụ, viên ngậm. Ở dạng bào chế rắn, hợp chất có Công thức hóa học 1 thường được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Viên nang hoặc viên nén có thể chứa các dạng chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Viên nang, viên nén và thuốc viên cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế thành lớp phủ ruột.

Theo các phương án thực hiện khác, việc dùng qua đường uống có thể đạt được ở dạng bào chế lỏng. Các dạng bào chế lỏng để dùng qua đường uống bao gồm, ví dụ, nhũ tương được dụng, dung dịch, huyền phù, xi-rô và cồn ngọt có chứa chất pha loãng trợ (ví dụ như nước) thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chế phẩm có thể chứa các tá dược như chất làm ướt, chất tạo nhũ tương, chất tạo huyền phù, chất tạo vị (ví dụ chất làm ngọt) và/hoặc chất tạo mùi thơm.

Theo một số phương án thực hiện, sáng chế đề xuất các dạng bào của chế phẩm để tiêm và truyền. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "dùng qua tiêm truyền" bao gồm, ví dụ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong màng bụng, tiêm bắp, tiêm trong xương ức và truyền. Các chất pha chế tiêm được (tức là nước tiêm hoặc huyền phù dầu vô trùng) có thể được đưa vào công thức theo các kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán, làm ướt và/hoặc tạo huyền phù thích hợp.

Có thể sử dụng các chất mang và cách sử dụng khác đã biết đến trong lĩnh vực dược phẩm. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng bất kỳ kỹ thuật dược phẩm nổi tiếng nào, chẳng hạn như quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả. Những cân nhắc liên quan đến quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và chúng được mô tả trong sách giáo khoa tiêu chuẩn.

Bộ dụng cụ

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các bộ dụng cụ mà mỗi bộ chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của các hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng. Theo một số phương án thực hiện, sáng chế đề xuất bộ dụng cụ mà mỗi bộ chứa hoa bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất, ít nhất một trong số các chất đồng phân quang học của hợp chất, ít nhất một trong số các muối được dụng của hợp chất hoặc các chất đồng phân quang học, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Bộ dụng cụ ví dụ có thể chứa chất chẩn đoán hoặc chất điều trị ngoài hợp chất, chất đồng phân quang học, muối được dụng hoặc chế phẩm. Bộ sản phẩm bao gồm các hướng dẫn sử dụng theophương pháp chẩn đoán hoặc điều trị. Theo một số phương án thực hiện, bộ dụng cụ này bao gồm hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, hoặc 5, hoặc được phẩm có chứa hợp chất và chất chẩn đoán. Theo một số phương án thực hiện khác, bộ dụng cụ này bao gồm hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, hoặc 5, hoặc được phẩm có chứa hợp chất.

Theo các phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất các bộ dụng cụ mà mỗi bộ thích hợp để sử dụng trong việc thực hiện các phương pháp điều trị được mô tả trong tài liệu này. Theo một số phương án thực hiện, bộ dụng cụ chứa dạng bào chế thứ nhất bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để thực hiện phương pháp theo sáng chế. Theo một số phương án thực hiện khác, bộ dụng cụ chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để thực hiện phương pháp theo sáng chế, và một vật chứa để sử dụng chúng.

Điều chế

Công thức phản ứng như được mô tả dưới đây nhằm cung cấp sự mô tả chung về hệ phương pháp được sử dụng để điều chế các hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc các muối được dụng theo sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng với các chỉ định hóa học lập thể (R) hoặc (S). Đối với những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ biết rõ rằng cho dù là thể đồng phân đối quang được làm giàu hay là thể raxemic, tất cả các sự chuyển đổi tổng hợp có thể được thực hiện theo cách tương tự. Ngoài ra, sự tách chất đích có hoạt tính quang học có thể được thực hiện tại bất kỳ điểm mong muốn nào trong trình tự bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết như được mô tả trong tài liệu này và trong tài liệu hóa học.

Theo các Công thức phản ứng sau, các biến X, Y, W₁, W₂, W₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, J, R₁, R₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, và R_k là giống nhau như được mô tả trong tài liệu này với việc tham chiếu đến hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 hoặc 5, trừ khi có quy định khác.

Các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, hoặc 5 theo sáng chế bao gồm các hợp chất của các Ví dụ sau như được điều chế dưới đây. Các hợp chất

của các Ví dụ có thể được điều chế hoặc tạo ra dựa trên các phương pháp khác nhau được mô tả trong tài liệu và kiến thức kỹ thuật phổ biến mà những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết dựa trên hai hoặc nhiều các hợp chất trung gian đã được chọn sau đây. Các hợp chất trung gian có thể được điều chế hoặc tạo ra dựa trên các phương pháp khác nhau được mô tả trong tài liệu và kiến thức kỹ thuật phổ biến mà những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết, ngoài các phần mô tả dưới đây.

Các phương pháp điều chế chất trung gian được sử dụng để điều chế các hợp chất có Công thức hóa học 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, hoặc 5 được mô tả trong Phương pháp điều chế 1 đến Phương pháp điều chế 6 sẽ được mô tả dưới đây.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Các hợp chất mới theo sáng chế thể hiện hoạt tính tuyệt vời làm chất chủ vận thụ thể GLP-1. Đặc biệt, các hợp chất theo sáng chế, là chất chủ vận thụ thể GLP-1, thể hiện khả năng dung nạp glucoza tuyệt vời, do đó thể hiện hiệu quả đáng kể làm chất điều trị đối với các bệnh chuyển hóa. Hơn nữa, các hợp chất mới theo sáng chế thể hiện tính an toàn được lý tuyệt vời đối với hệ tim mạch.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các ví dụ ưu tiên được đưa ra để giúp hiểu rõ sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ sau được cung cấp để dễ hiểu hơn về sáng chế và sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ đó.

Chất phản ứng và dung môi như đề cập dưới đây được mua từ Sigma-Aldrich, TCI, v.v., trừ khi có ghi chú khác. Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) của Waters Alliance được sử dụng. Hệ thống tinh chế Biotage Flash được dùng làm keo silic oxit được dùng cho sắc ký cột. Phổ ^1H NMR được ghi lại sử dụng hệ thống Bruker 400 MHz AscendTM. Hệ thống phổ khối Waters Masslynx được sử dụng.

Tất cả các phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^1H đều phù hợp với cấu trúc hóa học của các hợp chất trong các Ví dụ của sáng chế.

Độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (d) được tính bằng phần triệu (ppm) so với tín hiệu proton còn lại trong dung môi đã đơteri hóa (CDCl_3 : 7,27 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; $\text{DMSO}-d_6$: 2,50 ppm) và được báo cáo sử dụng chữ viết tắt truyền thống để chỉ

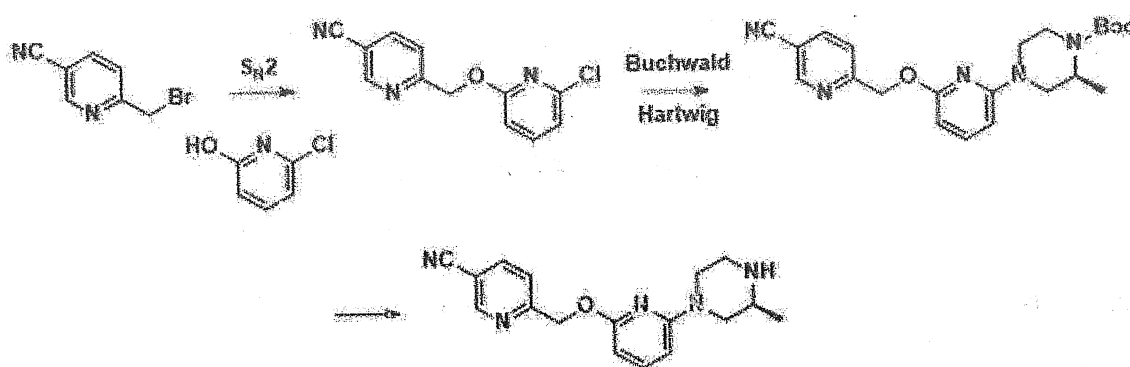
định các đỉnh chính: ví dụ, s: vạch đơn; d: vạch hai; t: vạch ba; q: vạch tứ; m: vạch bội số; và br: rộng.

Ví dụ tổng hợp

Ví dụ tổng hợp 1: Tổng hợp các chất trung gian từ 1 đến 19

Các phương pháp mẫu để điều chế chất trung gian từ 1 đến 19 được mô tả chi tiết dưới đây. Sử dụng các Phương pháp điều chế từ 1 đến Phương pháp điều chế 6 được mô tả dưới đây, những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể điều chế các hợp chất được liệt kê là chất trung gian từ 1 đến 19 từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

1. Phương pháp điều chế 1



(1) Tổng hợp chấthợp chất trung gian 1: (S)-6-(((6-(3-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)nicotinonitril)

1) Tổng hợp 6-(((6-cloropyridin-2-yl)oxy)methyl)nicotinonitril

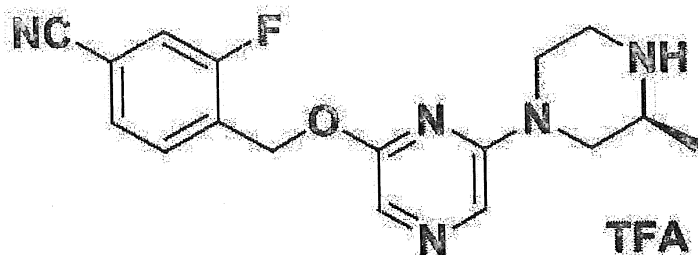
6-bromometyl-nicotinonitril (1,52 g) và 6-cloro-2-hydroxypyridin (1,0 g) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong toluen (50 mL). Ag_2CO_3 (4,26 g) được thêm vào, và đốt nóng hỗn hợp đến 100°C và khuấy trong 1 ngày. Sau khi TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng với etyl axetat (EA), được lọc qua miếng đệm xelit và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl axetat để thu được hợp chất đích (1,55 g, 82%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 246 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

2) Tổng hợp tert-butyl (S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat

Hợp chất (600 mg) đã tổng hợp ở bước 1), tert-butyl (S)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (539 mg), Pd₂(dba)₃ (112 mg), Cs₂CO₃ (1,6 g) và BINAP (152 mg) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong toluen (20 mL). Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C dưới N₂ và được khuấy trong 1 ngày. Sau khi TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng với EA, được lọc bằng miếng đệm xelit và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được đem đi sắc ký cột keo silic oxit với hệ rửa giải hexan/etyl axetat để thu được hợp chất đích (603 mg, 60%) làm sirô LC-MS(ES⁺): 410 (M + H)⁺

3) Tổng hợp (S)-6-(((6-(3-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)nicotinonitril

Hợp chất (603 mg) đã tổng hợp ở bước 2) được đặt vào bình cầu đáy tròn, được hòa tan trong DCM (10 mL) và khuấy. Trong khi hỗn hợp được khuấy, từng giọt TFA (1,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C. Sau đó hỗn hợp tạo thành tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 10%, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc dưới áp suất giảm và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích (512 mg) ở dạng chất rắn màu nâu. LC-MS(ES⁺): 310 (M + H)⁺



(2) Tổng hợp chất trung gian 2: muối axit trifloacetic (S)-3-flo-4-(((6-(3-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril

Chất trung gian 2 được tổng hợp theo Phương pháp điều chế 1.

1) Tổng hợp 4-(((6-cloropyrazin-2-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril

6-cloropyrazin-2-ol (1 eq.) và 4-(bromomethyl)-3-flobenzonitril (1 eq.) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong CH₃CN (0,1 M). Sau khi K₂CO₃ (3 eq.) được bổ sung vào, hỗn hợp tạo thành tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được pha

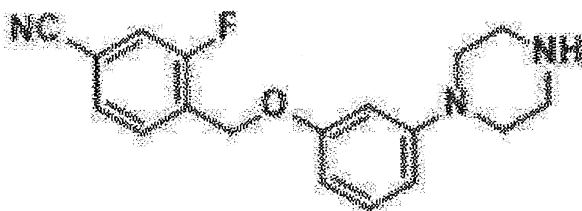
loãng với nước và được chiết bằng EA. Lớp hữu cơ tạo thành được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, và lọc dưới áp suất giảm để thu được phần lọc. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl axetat để thu được hợp chất đích (82%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 264 ($\text{M} + \text{H}^+$)

2) Tổng hợp tert-butyl (S)-4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat

Hợp chất (1 eq.) đã tổng hợp ở bước 1), tert-butyl (S)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (1,1 eq.), Cs_2CO_3 (2 eq.), BINAP (0,1 eq.), và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 eq.) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong toluen (0,2 M). Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C dưới nitơ và khuấy trong 16 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EA và lọc qua miếng đệm xelit. Nước được thêm vào phần lọc, và phần lọc được chiết bằng EA. Lớp hữu cơ tạo thành được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, và lọc dưới áp suất giảm để thu được phần lọc. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl axetat để thu được hợp chất đích (73%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 428 ($\text{M} + \text{H}^+$)

3) Tổng hợp Synthesis of (S)-3-fluoro-4-(((6-(3-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril

Hợp chất (710 mg) đã tổng hợp ở bước 2) được đặt vào bình cầu đáy tròn và khuấy trong DCM (2 mL). Trong khi hỗn hợp được khuấy, TFA (1,68 mL) được thêm vào từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích là dầu màu vàng nhạt. LC-MS(ES^+): 328 ($\text{M} + \text{H}^+$)



(3) Tổng hợp chất trung gian 3: 6-(((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-

yl)oxy)methyl)nicotinonitril

Chất trung gian 3 được tổng hợp theo Phương pháp điều chế 1.

1) Tổng hợp 4-((3-bromophenoxy)methyl)-3-flobenzonitril

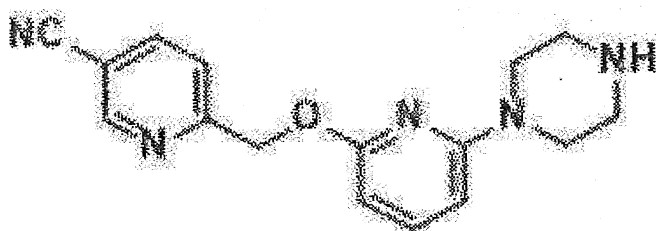
Bằng cách sử dụng 4-(bromomethyl)-3-flobenzonitril (10 g), 3-bromophenol (5,46 mL) và kali cacbonat (9,68 g), và CH₃CN (100 mL), thu được hợp chất đích (11,88 g, 83%). LC-MS(ES⁺): 307 (M + H)⁺

2) Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất (2,45g) đã tổng hợp ở bước 1), 1-Boc-piperazin (1,79 g), Pd₂(dba)₃ (367 mg), BINAP (498 mg), và Cs₂CO₃ (5,21 g) trong toluen (40 mL) được phản ứng trong 14 giờ để thu được hợp chất đích (668 mg) với hiệu suất 20%. LC-MS(ES⁺): 412 (M + H)⁺

3) Tổng hợp 3-flo-4-((3-(piperazin-1-yl)phenoxy)methyl)benzonitril

Hợp chất (411 mg) đã tổng hợp ở bước 2) được hòa tan trong DCM (5 mL). TFA (5 mL) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Diethyl ete được thêm vào. Phần cặn tạo thành được tán bột để thu được hợp chất đích (410 mg, 81%). LC-MS(ES⁺): 312 (M + H)⁺



(4) Tổng hợp chất trung gian 4: 6-(((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)nicotinonitril

Chất trung gian 4 được tổng hợp theo Phương pháp điều chế 1.

1) Tổng hợp 6-(((6-cloropyridin-2-yl)oxy)methyl)nicotinonitril

6-(bromomethyl)nicotinonitril (1,52 g) và 6-cloro-2-hydroxy pyridin (1,0 g) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong toluen (50 mL). Ag₂CO₃ (4,26 g) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo thành được đun nóng đến 100°C và sau

đó được khuấy trong 1 ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng với EA và được lọc qua miếng đệm xelit để thu được phần lọc. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất đích (1,55 g, 82%). LC-MS(ES^+): 246 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

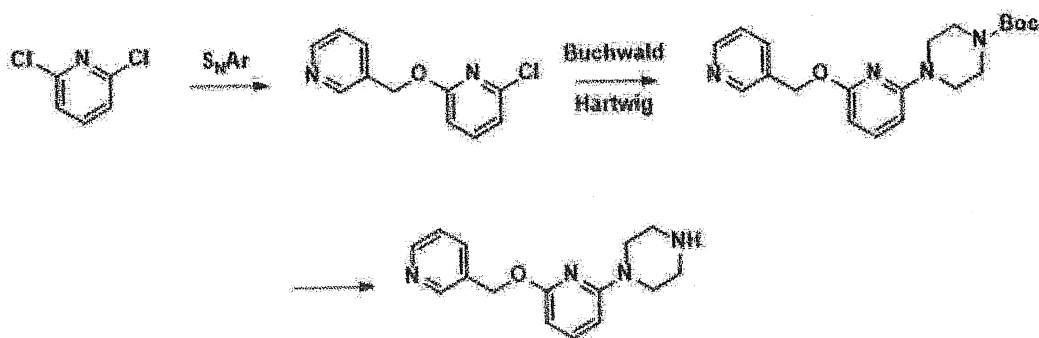
2) Tổng hợp tert-butyl 4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất (600 mg) đã tổng hợp ở bước 1), 1-Boc-piperazin (500 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (112 mg), Cs_2CO_3 (1,6 g), và BINAP (152 mg) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong toluen (20 mL). Hỗn hợp được đốt nóng đến 120°C dưới nitơ và được khuấy trong 1 ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng với EA và được lọc qua miếng đệm xelit để thu được phần lọc. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất đích (751 mg, 78%) là xirô trong suốt. LC-MS(ES^+): 396 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

3) Tổng hợp 6-((((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)methyl)nicotinonitril

Hợp chất (751 mg) đã tổng hợp ở bước 2) được đặt vào bình cầu đáy tròn, hòa tan trong DCM (10 mL) và khuấy. Thêm từng giọt TFA (1 mL) vào hỗn hợp ở 0°C trong khi hỗn hợp được khuấy. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 10%, làm khô bằng magie sulfat khan, và lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích (600 mg) là chất rắn màu nâu. LC-MS(ES^+): 296 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

2. Phương pháp điều chế 2



(1) Tổng hợp chất trung gian 5: 1-(6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin

1) Tổng hợp 2-cloro-6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin

3-pyridinmethanol (885 mg) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong THF (17 mL). KOtBu (1,37 g) được thêm từng phần vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút. Sau đó, 2,6-cloropyridin (1000 mg) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được bổ sung vào hỗn hợp dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và EA. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp tạo thành được lọc qua miếng đệm xelit và chiết bằng EA. Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng magie sulfate khan và được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất đích (1,20 g, 86%) là chất rắn màu trắng LC-MS(ES⁺): 221 (M + H)⁺

2) Tổng hợp tert-butyl 4-(6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

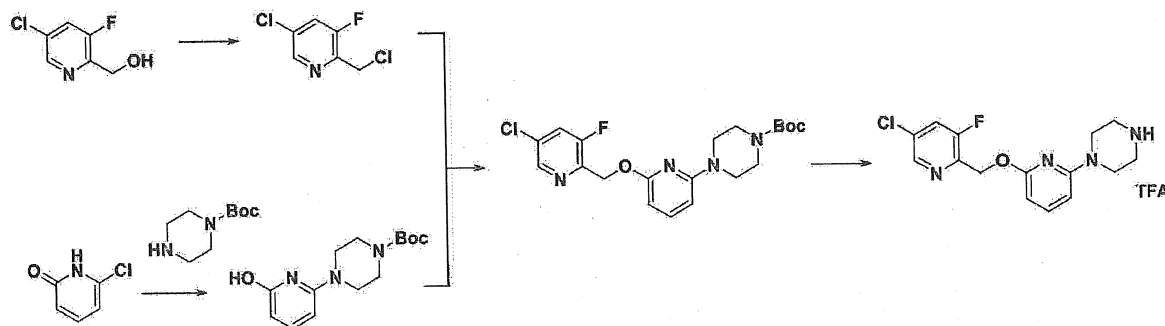
Hợp chất (441 mg) đã tổng hợp ở bước 1), 1-Boc-piperazin (559 mg), Pd₂(dba)₃ (92 mg), BINAP (125 mg), và Cs₂CO₃ (1,30 g) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong toluen (6 mL). Dưới điều kiện nitơ, hỗn hợp được đun nóng đến 90°C và được khuấy trong 1 ngày. Sau khi TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được lọc bằng miếng đệm xelit. Phần lọc tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất đích (225 mg, 31%). LC-MS(ES⁺): 371 (M + H)⁺

3) Tổng hợp 1-(6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin

Axetyl clorua (0,3 mL) được thêm từ từ từng giọt vào dung môi gồm ethanol (0,4 mL) và EA (3 mL) đã trộn, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Hợp chất (225 mg) đã tổng hợp ở bước 2) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. EA được thêm vào hỗn hợp, hỗn hợp tạo thành được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được lọc để thu được chất rắn. Chất rắn được hòa tan trong dung dịch MC/MeOH 5%. Dung dịch Na₂CO₃ bão hòa trong nước được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ tạo thành từ việc

tách lớp được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất đích (135 mg, 86%). LC-MS(ES^+): 271 ($M + H$)⁺

3. Phương pháp điều chế 3



(1) Tổng hợp chất trung gian 6: muối 1-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin trifloaceticacid

1) Tổng hợp 5-cloro-2-(clorometyl)-3-flopyridin

(5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metanol (324 mg) được hòa tan trong DCM (20 mL), và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. $SOCl_2$ (0,3 mL) được thêm từ từ vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích. Hợp chất đích đã được sử dụng trong bước tiếp theo dưới đây mà không cần tinh chế thêm. LC-MS(ES^+): 181 ($M + H$)⁺

2) Tổng hợp tert-butyl 4-(6-hydroxypyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

6-cloropyridin-2(1*H*)-one (2 g) và *N*-Boc-piperazin (7,2 g) được hòa tan trong *n*-butanol (16 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 3 ngày. NH_4Cl trong nước và nước muối đã được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA hai lần. Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng với CH_3CN (40 mL) và H_2O (200 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được lọc để thu được hợp chất đích (1,49 g, 35%) là chất rắn. LC-MS(ES^+): 280 ($M + H$)⁺

3) Tổng hợp tert-butyl 4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

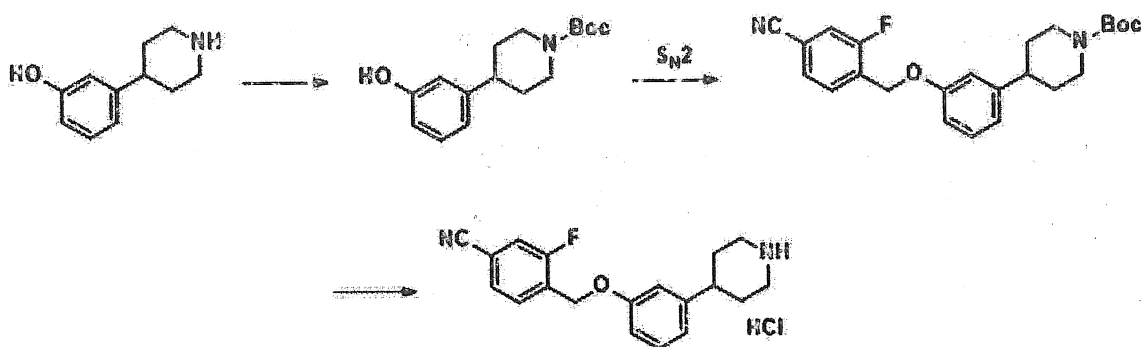
Tert-butyl 4-(6-hydroxypyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (559 mg) được hòa tan trong CH_3CN (5 mL). 5-cloro-2-(clorometyl)-3-flopyridin (2 mmol) và kali

carbonat (553 mg) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 14 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng H₂O chung cất và được chiết bằng EA hai lần. Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/ethyl axetat để thu được hợp chất đích (249 mg, 29%) là chất lỏng màu vàng. LC-MS(ES⁺): 423 (M + H)⁺

4) Tổng hợp muối axit trifloacetic 1-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin

Hợp chất (220 mg) đã tổng hợp ở bước 3) được hòa tan trong DCM (10 mL). TFA (10 mL) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau khi TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS(ES⁺): 323 (M + H)⁺

4. Phương pháp điều chế 4



(1) Tổng hợp chất trung gian 7: muối 3-flo-4-(((6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril hydroclorua

1) Tổng hợp tert-butyl 4-(3-hydroxyphenyl)piperidin-1-carboxylat

3-(piperidin-4-yl)phenol (1 mmol) và (Boc)₂O (1 mmol) được đặt vào bình cầu đáy tròn, được hòa tan trong DCM (2 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng với nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Thu được hợp chất đích và sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES⁺): 278 (M + H)⁺

2) Tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-

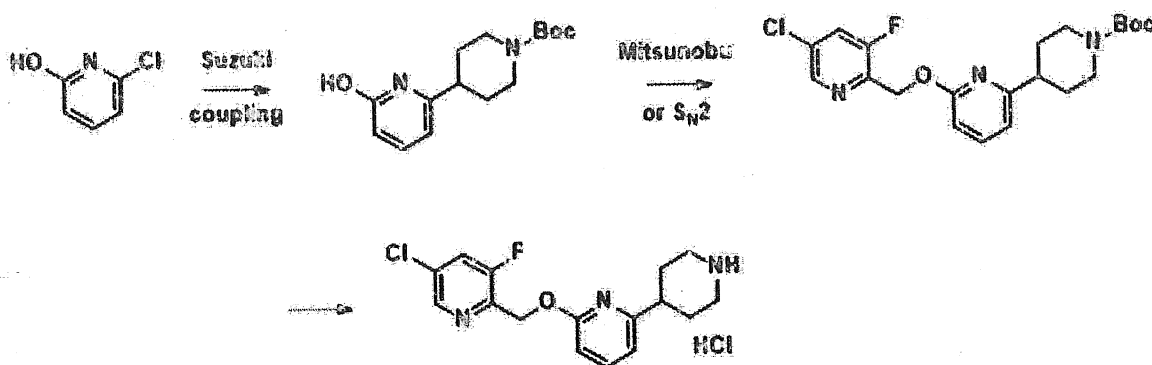
1-carboxylat

Hợp chất (1 eq.) đã tổng hợp ở bước 1) và 4-(bromometyl)-3-flo-benzonitril (1 eq.) được đặt vào bình cầu đáy tròn và khuấy trong CH₃CN (0,1 M). Sau khi thêm kali cacbonat (1,5 eq.), hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được thêm vào một lượng nước thích hợp và chiết bằng EA. Lớp hữu cơ tạo thành được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc dưới áp suất giảm và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit để thu được hợp chất đích (70%) là chất lỏng không màu. LC-MS(ES⁺): 412 (M + H)⁺

3) Tổng hợp muối 3-flo-4-(((6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitril hydroclorua

Hợp chất (560 mg) đã tổng hợp ở bước 2) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 mL). Dung dịch HCl 1,4-dioxan 4N (2,6 mL) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần dư tạo thành được xử lý bằng MTBE để thu được chất rắn. Chất rắn được nghiền bột bằng MTBE trong 2 giờ. Chất rắn đã nghiền bột được lọc và làm khô để thu được hợp chất đích (85%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES⁺): 312 (M + H)⁺

5. Phương pháp điều chế 5



(1) Tổng hợp chất trung gian 8: muối 5-cloro-3-flo-2-(((6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)pyridin hydroclorua

1) Tổng hợp tert-butyl 4-(3-hydroxyphenyl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabororain-2-yl)-3,6-dihydroxypyridin-1(2H)-carboxylat, clorohydroxypyridin, Pd(PPh₃)₄, và Na₂CO₃ được đặt vào bình phản ứng được trang bị thiết bị ngưng hồi lưu. 1,4-dioxan (7 mL), ethanol

(3 mL), và nước (1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được đun nóng đến 120°C trong điều kiện nitơ. Sau khi được khuấy qua đêm, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua miếng đệm xelit bằng EA (50 mL). Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL), và lớp nước được chiết bằng EA (3 X 50 mL). Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột (MeOH/DCM 5%) để thu được tert-butyl 6-hydroxy-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-carboxylat là chất rắn màu trắng.

Tert-butyl 6-hydroxy-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-carboxylat được hòa tan trong MeOH. Pd/C 10% được thêm vào. Hỗn hợp được tiếp xúc với khí quyển hydro (áp suất khí cầu) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được xác nhận rằng chưa hoàn thành và thêm Pd/C 10% vào hỗn hợp. Sau 3 giờ, phản ứng được xác nhận rằng đã hoàn thành và hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit, rửa bằng MeOH và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat/hexan 33%) để thu được hợp chất đích (45%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES⁺): 278 (M + H)⁺

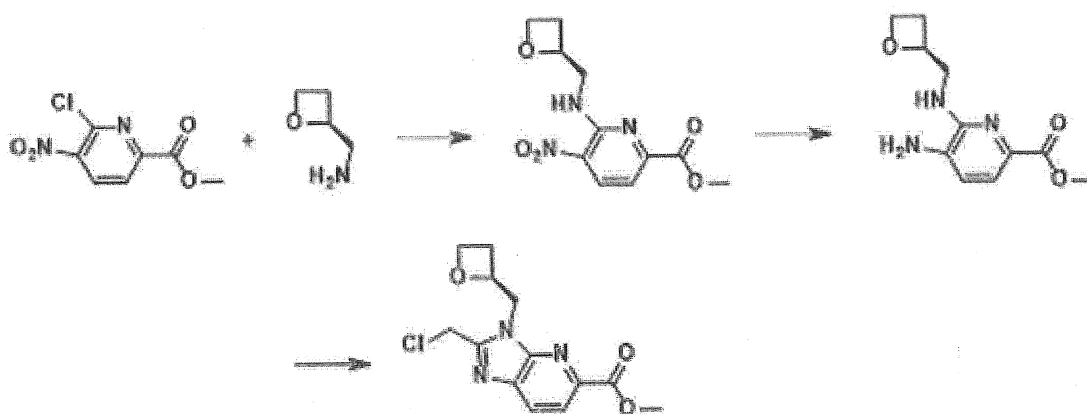
2) Tổng hợp tert-butyl 4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Đối với dung dịch (5-cloro-3-flo-2-pyridyl)metanol, hợp chất đã tổng hợp ở bước 1 trên đây), và toluen được thêm vào (Bu)₃P ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. ADDP được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được đổ vào hexan (30 mL) và lọc qua kính lọc. Chiết xuất hữu cơ tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit (etyl axetat/hexan 50%) để thu được hợp chất đích (30%) là dầu không màu. LC-MS(ES⁺): 422 (M + H)⁺

3) Tổng hợp muối 5-cloro-3-flo-2-(((6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)pyridin hydroclorua

Hợp chất đã tổng hợp ở bước 2) được đặt vào bình cầu đáy tròn và khuấy trong 1,4-dioxan (4 mL). Thêm dung dịch HCl 1,4-dioxan 4N (1 mL) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích là chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS(ES⁺): 322 (M + H)⁺

6. Phương pháp điều chế 6



(1) Tổng hợp chất trung gian 9: methyl (S)-2-(clorometyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylat

1) Tổng hợp methyl (S)-5-nitro-6-((oxetan-2-ylmetyl)amino)picolinat

Metyl 6-cloro-5-nitropicolinat (1,0 g), TEA (1,93 mL), và (S)-oxetan-2-ylmetanamin (402 mg) được hòa tan trong DMF (10 mL), và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng để qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ THF, được pha loãng với EA, và được rửa bằng dung dịch nước muối (x2). Lóp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích (1,1 g, 89%) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS(ES⁺): 268 (M + H)⁺

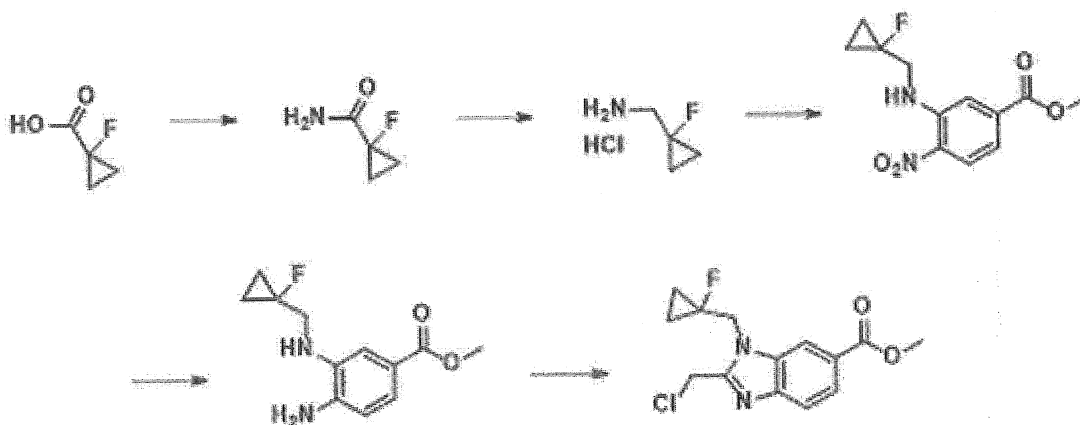
2) Tổng hợp methyl (S)-5-amino-6-((oxetan-2-ylmetyl)amino)picolinat

Hợp chất (1,1 g) đã tổng hợp ở bước 1) và Pd/C (110 mg) được thêm vào MeOH (3,8 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit để loại bỏ chất xúc tác kim loại, và phần lọc tạo thành được cô đặc để thu được hợp chất đích (1,0 g, 100%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES⁺): 238 (M + H)⁺

3) Tổng hợp methyl (S)-2-(clorometyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylat

Hợp chất (1,0 g) đã tổng hợp ở bước 2) và anhydrit cloaxetic (754 mg) được thêm vào THF (21 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ THF, EA và dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (x2). Lóp hữu cơ tạo thành được rửa bằng

nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích (760 mg, 61%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 296 ($\text{M} + \text{H}$)⁺



(2) Tổng hợp chất trung gian 10: methyl 2-(clorometyl)-1-((1-floxycyclopropyl)metyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

1) Tổng hợp 1-floxycyclopropan-1-carboxamide

Axit 1-floxycyclopropan-1-carboxylic (38, 4,0 g) được thêm vào thionyl clorua (1,8 mL), và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 1-flopropan-1-carbonyl clorua ở trạng thái lỏng, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Trong bình phản ứng riêng, dung dịch amoniac 28% (10 mL) và THF (2 mL) được trộn lẫn. Sau đó, thêm từ từ từng giọt dung dịch 1-flopropan-1-carbonyl clorua (38,4 mmol) vào hỗn hợp ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong trạng thái bình mở qua đêm. Chất rắn màu trắng tạo thành được lọc, rửa bằng nước đá và làm khô để thu được hợp chất đích (500 mg) là chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS(ES^+): 104 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

2) Tổng hợp muối (1-floxycyclopropyl)metanamin hydroclorua

Hợp chất (270 mg) đã tổng hợp ở bước 1) được hòa tan trong THF (5 mL), và dung dịch THF BH_3 1 M (10,4 mL) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C qua đêm. Thêm từ từ dung dịch HCl 10% (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, rửa bằng Et_2O , được trung hòa đến pH 10 bằng dung dịch nước NaOH 10%, và chiết bằng Et_2O (x3). Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng magie magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Thêm từng giọt 1,5 mL HCl 2N trong dung dịch Et_2O ở 0°C. Hỗn hợp tạo

thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được lọc để thu được hợp chất đích (102 mg, 31%) là chất rắn màu xanh lục mà không cần tinh chế thêm. LC-MS(ES^+): 90 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

3) Tổng hợp metyl 3-(((1-floxypropyl)metyl)amino)-4-nitrobenzoat

Hợp chất (100 mg) đã tổng hợp ở bước 2) và metyl 3-flo-4-nitrobenzoat (158 mg) được hòa tan trong CH_3CN (2,5 mL), và thêm từng giọt TEA (0,33 mL) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, được tách và tinh chế bằng sắc ký cột (12 g SiO_2 , EA 20% → EA 50%) để thu được hợp chất đích (119 mg, 56%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 269 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

4) Tổng hợp metyl 4-amino-3-(((1-floxypropyl)metyl)amino)benzoat

Hợp chất (100 mg) đã tổng hợp ở bước 3) được hòa tan trong THF (5 mL), và Pd/C (118 mg) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ dưới khí hydro. Hỗn hợp được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đích (71 mg, 80%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 239 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

5) Tổng hợp metyl 2-(clorometyl)-1-(((1-floxypropyl)metyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Hợp chất (70 mg) đã tổng hợp ở bước 4) và 2-cloro-1,1,1-trimetoxyethane (0,04 mL) được hòa tan trong CH_3CN (3 mL), và p-TSA (3 mg) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột (12 g SiO_2 , EA 20% → EA 50%) để thu được hợp chất đích (89 mg, 52%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES^+): 297 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Tổng hợp các chất trung gian từ 11 đến 19

Các hợp chất đã liệt kê là các chất trung gian từ 11 đến 19 trong Bảng 1 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình giống hoặc tương tự với Phương pháp điều chế 1 đến Phương pháp điều chế 6 từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp mà những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết, có thể bao gồm sắc ký keo silic oxit, HPLC, hoặc kết tinh lại. Các hợp chất cuối cùng có thể được phân lập dưới dạng chất trung tính hoặc dưới dạng muối cộng axit hoặc

muối cộng bazơ. Tên hợp chất và dữ liệu LC-MS của các chất trung gian đã điều chế được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Chất trung gian số	Phương pháp điều chế	Cấu trúc	Tên hợp chất	Dữ liệu LC-MS (ES ⁺)
11	1		muối axit trifloacetic 6-(((6-(piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)oxy)metyl)nicotinonitril	297 (M+H) ⁺
12	1		muối axit trifloacetic 6-(((3-(piperazin-1-yl)phenoxy)metyl)nicotinonitril	295 (M+H) ⁺
13	2		1-(6-(pyridin-4-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin	271 (M+H) ⁺
14	2		1-(6-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin	271 (M+H) ⁺
15	3		1-(6-((5-chloropyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin	305 (M+H) ⁺
16	5		muối 6-(((6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)nicotinonitril hydroclorua	295 (M+H) ⁺
17	5		muối 5-cloro-3-fluoro-2-(((3-(piperidin-4-yl)phenoxy)metyl)pyridin hydroclorua	321 (M+H) ⁺
18	6		metyl (S)-2-(clorometyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat	295 (M+H) ⁺
19	6		metyl 2-(clorometyl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat	292 (M+H) ⁺

Các ví dụ

Tổng hợp các hợp chất từ Ví dụ 1 đến Ví dụ 18 bằng cách sử dụng các chất trung gian ở trên sẽ được mô tả chi tiết dưới đây. Các Ví dụ Điều chế A, B và C dưới đây thể hiện các phương pháp tổng hợp ví dụ để tổng hợp các hợp chất từ Ví dụ 1 đến Ví dụ 18 sử dụng các chất trung gian trên đây. Sử dụng Ví dụ điều chế A, B và C, những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể điều chế các hợp chất từ Ví dụ 1 đến Ví dụ 18 của sáng chế.

1. Ví dụ điều chế A

(1) Tổng hợp Ví dụ 1: Axit 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

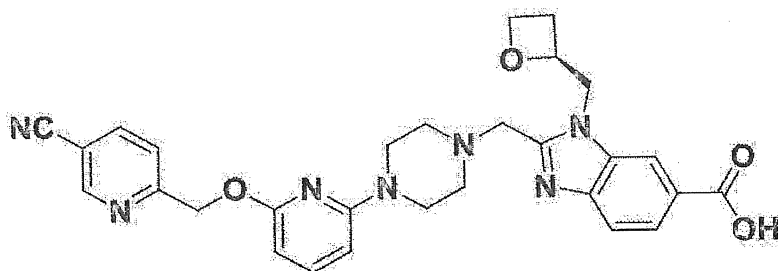
1) Tổng hợp methyl 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Chất trung gian 1 (194 mg), chất trung gian 18 (185 mg) và kali cacbonat (350 mg) được hòa tan trong CH₃CN (10 mL) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong một ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng với EA, và Lớp hữu cơ tạo thành được rửa bằng cách sử dụng NaHCO₃ bão hòa trong nước, NH₄Cl bão hòa trong nước, và nước muối liên tiếp theo thứ tự. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc dưới áp suất giảm để thu được phần lọc. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl để thu được methyl 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (241 mg, 67%) là xirô trong suốt. LC-MS(ES⁺): 568 (M + H)⁺

2) Tổng hợp hợp chất cuối cùng

Hợp chất (241 mg) đã thu ở bước 1) được hòa tan trong CH₃CN (10 mL) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp được khuấy. Trong khi hỗn hợp được khuấy, từng giọt dung dịch nước TBD 1,0 M (0,85 mL) được thêm vào. Nước tinh khiết (1 mL)

được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong một ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được trung hòa đến pH 7 bằng dung dịch nước HCl 1 N. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 10%, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc dưới áp suất giảm để thu được phân lọc. Phân lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với DCM/MeOH để thu được hợp chất cuối cùng (55 mg, 24%) là chất rắn màu xanh lục nhạt. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 2,90 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LC-MS(ES^+): 554 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



(2) Tổng hợp Ví dụ 2: Axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

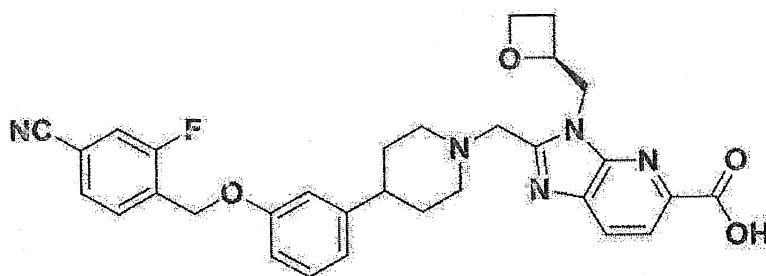
1) Tổng hợp methyl (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Chất trung gian 4 (233 mg), chất trung gian 18 (232 mg), kali cacbonat (436 mg) được hòa tan trong CH_3CN (10 mL) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong một ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng với EA, và Lớp hữu cơ tạo thành được rửa liên tục bằng cách sử dụng NaHCO_3 bão hòa trong nước, NH_4Cl bão hòa trong nước, và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc dưới áp suất giảm để thu được phân lọc. Phân lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl để thu được methyl (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (390 mg, 89%) là xirô trong suốt. LC-

MS(ES⁺): 554 (M + H)⁺

2) Tổng hợp hợp chất cuối cùng

Hợp chất (387 mg) đã thu ở bước 1) được hòa tan trong CH₃CN (10 mL) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp được khuấy. Trong khi hỗn hợp được khuấy, từng giọt dung dịch nước TBD 1,0 M (1,4 mL) được thêm vào. Nước tinh khiết (0,6 mL) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được trung hòa đến pH 7 bằng dung dịch nước HCl 1 N, được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 10%, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được lọc dưới áp suất giảm để thu được phần lọc. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với DCM/MeOH để thu được hợp chất đích (225 mg, 60%) là chất rắn màu xanh lục nhạt. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 3H, giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), 2,66 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 6H, giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi); LC-MS(ES⁺): 540 (M + H)⁺



(3) Tổng hợp Ví dụ 3: Axit (S)-2-((4-(3-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic

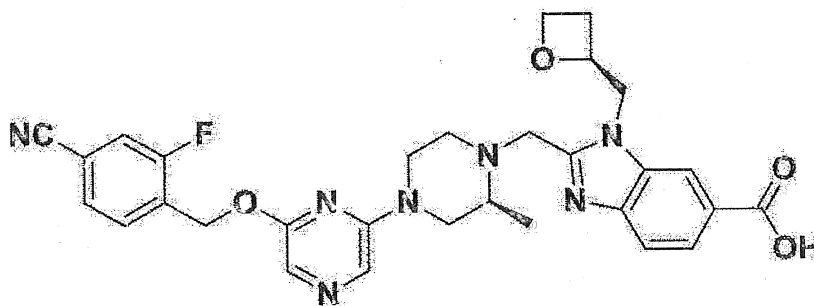
1) Tổng hợp methyl (S)-2-((4-(3-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylat

Chất trung gian 7 (1,0 eq.), chất trung gian 9 (1,0 eq.) và kali cacbonat (3,0 eq.) được hòa tan trong CH₃CN (0,1 M) trong bình cầu đáy tròn, và hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, nước tinh khiết được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng EA, và Lớp hữu cơ tạo thành được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit để thu được methyl (S)-2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-yl)methyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylat (91%). LC-MS(ES⁺): 570 (M + H)⁺

2) Tổng hợp hợp chất cuối cùng

Hợp chất đã thu ở bước 1) được hòa tan trong CH₃CN (0,1 M) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp được khuấy. Sau khi thêm dung dịch nước TBD1,0 M vào, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước citric acid 2 M (7,0 mL) và được pha loãng bằng nước tinh khiết. Lớp nước tạo thành được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 5%. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với DCM/MeOH để thu được hợp chất cuối cùng (55%) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08-12,98 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94-6,34 (m, 3H), 5,23-5,21 (m, 3H), 4,87 (dd, *J* = 14,6, 6,3 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 14,6, 4,2 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,95 (dd, *J* = 15,1, 12,8 Hz, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 556 (M + H)⁺



(4) Tổng hợp Ví dụ 4: Axit 2-(((S)-4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

1) Tổng hợp methyl 2-(((S)-4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-

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

Chất trung gian 2 (1,0 eq), chất trung gian 18 (1,0 eq) và kali cacbonat (5,0 eq) được hòa tan trong CH₃CN (0,1 M) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Đã nhận ra chất trung gian 2 vẫn còn do phản ứng chưa hoàn thành. Do đó, 0,5 eq của chất trung gian 18 đã được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được đun nóng đến 60°C. Sau khi TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được làm mát về đến nhiệt độ phòng và thêm nước tinh khiết. Hỗn hợp được chiết bằng EA, và Lớp hữu cơ tạo thành được rửa bằng nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl để thu được methyl 2-(((S)-4-(6-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (70%) là chất lỏng không màu. LC-MS (ES⁺): 586 (M + H)⁺

2) Tổng hợp hợp chất cuối cùng

Hợp chất đã thu ở bước 1) được đặt vào bình cầu đáy tròn và được khuấy trong CH₃CN (0,1 M). Sau khi thêm dung dịch nước TBD 1,0 M vào, hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi được TLC xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit xitric 2 M (7,0 mL) và được pha loãng bằng nước tinh khiết. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 5%. Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với DCM/MeOH để thu được hợp chất cuối cùng. Độ tinh khiết là không đủ với MPLC. Do đó, việc tách tiếp tục được thực hiện bằng cách sử dụng PTLC (7% DCM/MeOH) để thu được hợp chất cuối cùng (26%) là bột màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (brs, 1H), 8,28 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,65(m, 3H), 7,53 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); LC-MS(ES⁺): 572 (M + H)⁺

(5) Tổng hợp các Ví dụ từ 5 đến 10

Bằng cách sử dụng các quy trình giống hoặc tương tự với các quy trình để điều chế các hợp chất của các Ví dụ 1, 2, 3 và 4, các hợp chất của các Ví dụ 5 đến Ví dụ 10 trong Bảng 2 dưới đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp sẵn có hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, có thể bao gồm sắc ký keo silic oxit, HPLC, hoặc sự kết tinh lại. Các hợp chất cuối cùng có thể được phân lập dưới dạng chất trung tính hoặc dưới dạng muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ. Tên, dữ liệu NMR và dữ liệu LC-MS của các hợp chất trong Ví dụ 5 đến Ví dụ 10 được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

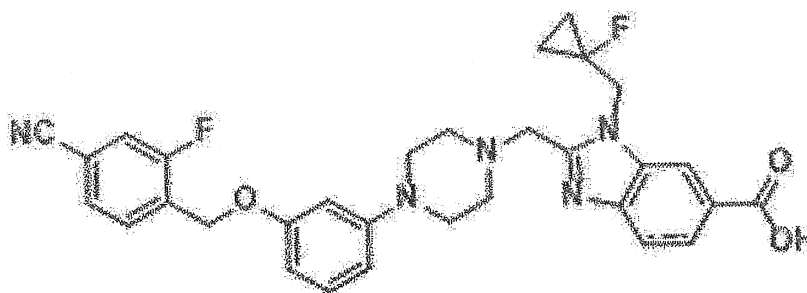
Bảng 2

Ví dụ số	Chất trung gian A số	Chất trung gian B số	Tên hợp chất	Dữ liệu NMR	Dữ liệu LC-MS (ES+)
5	4	9	axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,35-3,33 (brs, 4H, giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 3H, giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi).	541 (M+H) ⁺
6	1	9	axit 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-3H-	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,23-5,21 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H).	555 (M+H) ⁺

			imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-carboxylic		
7	13	19	axit 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-4-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,89 (brs, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 4H).	526 (M+H) ⁺
8	8	18	axit (S)-2-((4-(6-((5-chloro-3-flopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 5,55-5,47 (m, 2H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 4H).	567 (M+H) ⁺
9	16	18	axit (S)-2-((4-(6-((5-cyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 3H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,30-5,28 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H).	539 (M+H) ⁺

10	17	18	axit (S)-2-((4-(3-((5-chloro-3-flopyridin-2-yl)methoxy)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,56 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 5,21-5,19 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,00 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,87 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 4H).	566 (M+H) ⁺
----	----	----	--	--	------------------------

2. Ví dụ điều chế B



(1) Tổng hợp Ví dụ 11: Axit 2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-1-((1-floxyclopropyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

1) Tổng hợp methyl 2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-1-((1-floxyclopropyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Chất trung gian 3 (0,3 mmol), chất trung gian 10 (89 mg) và kali cacbonat (124 mg, 0,9 mmol) được hòa tan trong CH₃CN (3,0 mL) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua miếng đệm xelit để thu được phân lọc. Phân lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với hexan/etyl để thu được methyl 2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-1-((1-floxyclopropyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (93 mg, 57%) là chất rắn màu trắng. LC-MS(ES⁺): 572 (M + H)⁺

2) Tổng hợp hợp chất cuối cùng

Hợp chất (60 mg) đã thu ở bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước (4 : 1, 2,5 mL). Sau khi thêm từng giọt dung dịch nước NaOH 1 N (0,2 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 1M. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng dung dịch DCM/MeOH 5%. Lớp hữu cơ tạo thành được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với DCM/MeOH (12 g SiO₂, metanol 5% trong DCM → metanol 10% trong DCM) để thu được hợp chất cuối cùng (25 mg, 46%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 2H), 6,47-6,45 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,99 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,60 (s, 4H), 1,07-1,02 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 556 (M + H)⁺

(2) Tổng hợp các Ví dụ từ 12 đến 17

Bằng cách sử dụng các quy trình giống hoặc tương tự với quy trình để điều chế hợp chất của Ví dụ 11, các hợp chất từ Ví dụ 12 đến Ví dụ 17 trong Bảng 3 dưới đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết, có thể bao gồm sắc ký keo silic oxit, HPLC, hoặc sự kết tinh lại. Các hợp chất cuối cùng có thể được phân lập dưới dạng chất trung tính hoặc dưới dạng muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ. Tên, dữ liệu NMR và dữ liệu LC-MS của các hợp chất trong Ví dụ 12 đến Ví dụ 17 được trình bày trong Bảng 3 dưới đây.

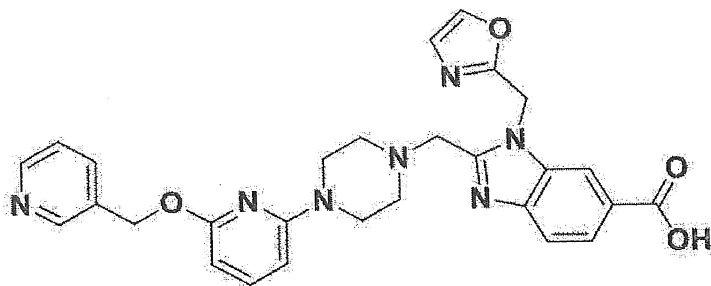
Bảng 3

Ví dụ số	Chất trung gian A	Chất trung gian B	Tên hợp chất	Dữ liệu NMR	Dữ liệu LC-MS (ES ⁺)
12	11	18	axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,24-	541 (M+H) ⁺

			(oxetan-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-6-carboxylic	5,22 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 3H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,48 (s, 4H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,31-1,23 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 1H).	
13	12	9	axit (S)-2-((4-(3-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,04 (brs, 1H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 8, 2, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,78 (brs, 2H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,94 (q, <i>J</i> = 14,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,65-2,60 (m, 5H), 2,51-2,45 (m, 1H).	540 (M+H) ⁺
14	12	18	axit (S)-2-((4-(3-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,83 (bs, 1H), 9,04 (dd, <i>J</i> = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, <i>J</i> = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 18,0, 8,0 Hz, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,13-3,12 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 4H).	539 (M+H) ⁺
15	14	19	axit 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,60 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 4H),	526 (M+H) ⁺

				2,59 (s, 4H).	
16	6	18	axit (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H), 5,11 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,80 (dd, <i>J</i> = 15,4, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 4,51–4,46 (m, 1H), 4,41–4,37 (m, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,41 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 2,74–2,68 (m, 1H), 2,56–2,48 (m, 4H), 2,46–2,43 (m, 1H).	567 (M+H) ⁺
17	15	18	axit (S)-2-((4-(6-((5-cloropyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazo-1-6-carboxylic	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,78 (brs, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,50–7,43 (m, 2H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,11–5,08 (m, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,5 Hz, 1H), 4,51–4,46 (m, 1H), 4,0–4,35 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,41–3,36 (m, 4H), 2,74–2,66 (m, 1H), 2,48–2,38 (m, 4H).	549 (M+H) ⁺

3. Ví dụ điều chế C



(1) Tổng hợp Ví dụ 18: Axit 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic

1) Tổng hợp methyl 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat

Chất trung gian 5 (130 mg), chất trung gian 19 (147 mg) và kali cacbonat (332 mg) được hòa tan trong CH₃CN (1,5 mL) trong bình cầu đáy tròn và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi thêm nước tinh khiết, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng nước tinh khiết: CH₃CN (2:1), và được làm khô để thu được methyl 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylat (52 mg, 20%). LC-MS(ES⁺): 540 (M⁺ H)⁺

2) Tổng hợp hợp chất cuối cùng

Hợp chất (45 mg) đã thu ở bước 1) được hòa tan trong 1,2-đicloetan (3,0 mL). Sau khi Me₃SnOH (49 mg) được thêm vào, hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 6 ngày. Hỗn hợp được cô đặc và chiết bằng EA. Lốp hữu cơ tạo thành được rửa bằng dung dịch axit clohydric trong nước, được làm khô bằng magie sunfat khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột keo silic oxit với DCM/MeOH/AcOH để thu được hợp chất cuối cùng (8 mg, 18%) là chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H); LC-MS(ES⁺): 526 (M + H)⁺

Cấu trúc hóa học và tên của các hợp chất từ các Ví dụ 1 đến Ví dụ 18 được điều chế bằng các Ví dụ Điều chế A, B và C được trình bày trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất
1		axit 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
2		axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
3		axit (S)-2-((4-(3-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic
4		axit 2-(((S)-4-(6-((4-xyano-2-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
5		axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic
6		axit 2-(((S)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic
7		axit 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-4-ylmethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
8		axit (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
9		axit (S)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

10		axit (S)-2-((4-(3-((5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)methoxy)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
11		axit 2-((4-(3-((4-cyano-2-flobenzyl)oxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-1-((1-floxyclopropyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
12		axit (S)-2-((4-(6-((5-cyanopyridin-2-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
13		axit (S)-2-((4-(3-((5-cyanopyridin-2-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic
14		axit (S)-2-((4-(3-((5-cyanopyridin-2-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
15		axit 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
16		axit (S)-2-((4-(6-((5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
17		axit (S)-2-((4-(6-((5-chloropyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic
18		axit 1-(oxazol-2-ylmethyl)-2-((4-(6-(pyridin-3-yl)methoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic

Ví dụ thí nghiệm

1. Ví dụ thí nghiệm 1: thử nghiệm cAMP

Thử nghiệm cAMP được thực hiện theo phương pháp được tối ưu hóa dựa trên giao thức do nhà sản xuất bộ thử nghiệm cAMP (CISBIO) cung cấp. Các tế bào CHO-K1 thụ thể GLP-1 được phân phối vào đĩa 96 giếng để đo cAMP (thể tích thấp, màu trắng) ở 6×10^3 tế bào/giếng/5 mL. Như một chất đối chứng, 5mL Exendin-4 ở nồng độ 0, 1, 10, 100, 1000 và 10000 pM được xử lý cho mỗi giếng của một trong số các đĩa. 5mL của các hợp chất theo các Ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 13, 14, 16 và 17 ở nồng độ 0, 1, 10, 100, 1000, 10000 nM được xử lý tương ứng cho mỗi giếng của các đĩa khác. Các tế bào được ủ ở nhiệt độ phòng trong 7 phút. Chất phản ứng liên hợp cAMP- d_2 được điều chế bằng cách trộn chất liên hợp cAMP với dung dịch đệm rửa giải theo tỷ lệ 1:4. Chất phản ứng liên hợp cryptate chống cAMP được điều chế bằng cách trộn chất liên hợp cGMP với dung dịch đệm rửa giải theo tỷ lệ 1:4. Sau đó, 5 mL chất phản ứng liên hợp cAMP- d_2 được thêm vào mỗi giếng. Tiếp theo, 5 mL chất phản ứng liên hợp cryptate chống cAMP được thêm vào mỗi giếng. Sau khi ủ tế bào ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tín hiệu HTRF ở bước sóng 665 nm và 620 nm của quy trình nuôi cấy được đo bằng thiết bị FlexStaton 3 (Thiết bị phân tử). Tỷ lệ 665/620 được tính toán tương ứng từ các giá trị đo được ở bước sóng 665 nm và 620 nm đối với Exendin-4 và các hợp chất của các Ví dụ. Bằng cách chuyển đổi tỷ lệ liên quan đến Exendin-4 thành 100%, giá trị $E_{\text{lớn nhất}}$ của các hợp chất trong các Ví dụ được tính toán như tỷ lệ kích thích cAMP của các hợp chất. Kết quả được thể hiện ở Bảng 5 dưới đây. Trong bảng, ++ có nghĩa là EC_{50} nhỏ hơn 50 nM và + có nghĩa là EC_{50} là nằm trong khoảng từ 50 nM đến 100 nM.

Bảng 5

Ví dụ số	EC_{50} (nM)	$E_{\text{lớn nhất}}$ (%)
1	++	103,79
2	++	107,81
3	++	108.19
4	++	108,76
5	+	110,68
10	+	96,41
11	++	96,45

13	++	128,05
14	++	91,37
16	++	101,90
17	++	100,52

2. Ví dụ thí nghiệm 2: Phân tích sự dung nạp glucoza qua đường tĩnh mạch

(1) Chuẩn bị mẫu

Trước khi thực hiện xét nghiệm dung nạp glucoza qua đường tĩnh mạch (ivGTT), những con khỉ được sử dụng trong xét nghiệm được cho nhịn ăn trong 16 giờ. Sau khi nhịn ăn, lượng đường trong máu lúc đói được đo vào ngày thử nghiệm, và những con khỉ được phân nhóm để giảm thiểu độ lệch đường huyết. Mỗi con khỉ được cố định trên một chiếc ghế điều chỉnh và được gây mê. Đưa ống thông vào tĩnh mạch hiển của khỉ ngay trước khi truyền glucoza (0 phút), và tiêm chất thử nghiệm (1 mg/mL/kg) vào tĩnh mạch. Sau khi dùng thuốc, glucoza (0,25 g/kg, dung dịch dextroza 50% 0,5 mL/kg) được tiêm tĩnh mạch qua ống thông đã đưa vào tĩnh mạch. Máu được lấy từ tĩnh mạch đùi ngay trước khi truyền glucoza (0 phút) và vào 15 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút, 60 phút và 120 phút sau khi truyền glucoza, và sau đó huyết tương được tách qua sự ly tâm trong vòng 30 phút sau khi lấy máu. Các mẫu huyết tương đã tách được bảo quản ở trạng thái đông lạnh cho đến khi phân tích insulin.

(2) Phương pháp phân tích insulin

Các mẫu huyết tương đông lạnh được rã đông từ từ trên đá. Xét nghiệm ELISA được thực hiện theo quy trình đã cung cấp cùng với bộ dụng cụ Monkey insulin ELISA (LSBio, Cat No. LS-F10306). Nồng độ insulin được tính toán bằng cách vẽ một đường cong tiêu chuẩn sử dụng độ hấp thụ của chuẩn insulin và áp dụng độ hấp thụ của từng mẫu được đo vào đó. Kết quả phân tích về các hợp chất của một số Ví dụ được thể hiện ở Bảng 6 dưới đây. Trong bảng, ++ có nghĩa là nồng độ insulin lớn nhất lớn hơn 250 IU/mL và + có nghĩa là nồng độ insulin lớn nhất là trong khoảng từ 200 IU/mL đến 250 IU/mL.

Bảng 6

Ví dụ số	ivGTT Khi (iv) insulin _{lớn nhất} (IU/mL)
1	++
3	++
4	++
6	++
13	+
14	+
17	+

Kết quả phân tích dung nạp glucoza qua đường tĩnh mạch cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả tiết insulin.

3. Ví dụ thí nghiệm 3: Phân tích sự dung nạp glucoza qua đường tĩnh mạch qua đường uống

(1) Chuẩn bị thí nghiệm

Trước khi thực hiện ivGTT, những con khỉ được dùng trong thử nghiệm được cho nhịn ăn trong 16 giờ. Sau khi nhịn ăn, lượng đường trong máu lúc đói được đo vào ngày thử nghiệm, và sau đó những con khỉ được phân nhóm để giảm thiểu độ lệch đường huyết. Vào 60 phút trước khi cho uống glucoza (-60 phút), mỗi con khỉ được cố định trên ghế điều chỉnh, và chất thử nghiệm (50 mg/5 mL/kg) được dùng qua đường miệng bằng ống thông để uống. Con khỉ được cố định trên ghế điều chỉnh được gây mê, và glucoza (0,25 g/kg, dung dịch dextroza 50% 0,5 mL/kg) được tiêm tĩnh mạch qua ống thông đưa vào tĩnh mạch. Máu được lấy từ tĩnh mạch đùi ngay trước khi truyền glucoza (0 phút) và vào 15, 30, 40, 50, 60 và 120 phút sau khi truyền glucoza, và huyết tương được tách qua sự ly tâm trong vòng 30 phút sau khi lấy máu. Các mẫu huyết tương đã tách được bảo quản ở trạng thái đông lạnh cho đến khi phân tích insulin.

Phương pháp phân tích insulin

Các mẫu huyết tương đông lạnh được rã đông từ từ trên đá. Xét nghiệm ELISA được thực hiện theo quy trình đã cung cấp cùng với bộ dụng cụ Monkey insulin ELISA (LSBio, Cat No. LS-F10306). Nồng độ insulin được tính toán bằng cách vẽ một đường cong tiêu chuẩn sử dụng độ hấp thụ của chuẩn insulin và áp dụng độ hấp thụ của từng mẫu được đo vào đó. Kết quả phân tích về các hợp chất của một số Ví dụ được thể hiện ở Bảng 7 dưới đây. Trong bảng, ++ có nghĩa là nồng độ insulin lớn nhất lớn hơn 100 IU/mL và + có nghĩa là nồng độ insulin lớn nhất là trong khoảng từ 50 IU/mL đến 100 IU/mL.

Bảng 7

Ví dụ số	ivGTT Khi (po) insulin _{lớn nhất} (IU/mL)
1	+
2	++
3	++
4	++
6	+
11	++

Các hợp chất theo sáng chế cũng thể hiện hiệu quả tiết insulin tuyệt vời ở cách dùng qua đường uống.

4. Ví dụ thí nghiệm 4: Phân tích hERG Sự ức chế hoạt động của kênh kali hERG (gen liên quan đến ete-a-go-go ở người) bởi các hợp chất được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống kẹp miếng dán toàn bộ tế bào tự động (QPatch 48 HT, Sophion Bioscience) có thể đo trực tiếp dòng ion qua kênh kali trong tế bào. Dòng tế bào CHO-K1 biểu hiện ổn định cADN hERG của người (Kv11.1, KCNH2) được sử dụng. Chế phẩm của dung dịch nội bào (mM) được sử dụng để phân tích là 70 KF, 60 KCl, 15 NaCl, 5 HEPES, 5 EGTA, 5 MgATP, pH 7,3 bằng KOH. Chế phẩm của dung dịch ngoại bào (mM) được sử dụng để phân tích là 137 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 10 HEPES, 10 glucoza, pH 7,35 bằng NaOH.

Dòng tế bào CHO-K1 biểu hiện hERG được xử lý với mỗi hợp chất ở năm nồng độ (1, 3, 10, 30 và 100 μM), và được ủ với mỗi nồng độ thử nghiệm trong 5 phút lặp lại. Tất cả các thí nghiệm đều được tiến hành ở nhiệt độ phòng. Sự thay đổi biên độ dòng điện qua kênh hERG được ghi lại sau mỗi 8 giây.

Dung dịch gốc cho mỗi hợp chất được điều chế trong DMSO ở nồng độ thử nghiệm cuối cùng gấp 300 lần và được bảo quản ở -20°C cho đến ngày thử nghiệm. Vào ngày thử nghiệm, dung dịch gốc được pha loãng thành dung dịch ngoại bào để tạo ra nồng độ xử lý cuối cùng. Để đảm bảo tính hợp lệ của hệ thống thử nghiệm, chất đối chứng dương E-4031 (trong khoảng từ 0,003 μM đến 0,3 μM) được sử dụng cho mỗi lần thử nghiệm. Nồng độ cuối cùng của DMSO 0,33% được duy trì cho mỗi nồng độ của các hợp chất thử nghiệm và các đối chứng.

Sự thay đổi dòng hERG trước và sau khi điều trị bằng chất thử nghiệm được ghi lại bằng cách sử dụng kẹp miếng dán toàn bộ tế bào tự động, và phần trăm ức chế hERG (%) được tính toán dựa trên nhóm đối chứng.

IC_{50} (nồng độ của hợp chất mà tại đó 50% sự ức chế kênh được quan sát thấy) được tính toán sử dụng GraphPad Prism dựa trên giá trị trung bình của phần trăm ức chế hERG (%) dựa trên nồng độ của từng chất. Theo sự tính toán này, đường cong đáp ứng liều lượng của chất ức chế được phân tích bằng cách sử dụng chương trình điều chỉnh đường cong sử dụng phương trình đáp ứng liều logistic 4 tham số đã được sử dụng. Do đó, dự đoán được nguy cơ về sự tiềm ẩn kéo dài QT phụ thuộc vào liều lượng của từng chất. Kết quả phân tích về các hợp chất của một số Ví dụ được thể hiện ở Bảng 8. Ví dụ 4A-01 đã mô tả trong WO2018109607 của Pfizer được sử dụng làm chất đối chứng.

Bảng 8

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
Chất đối chứng	4,3
1	> 100
2	> 100
3	34,6

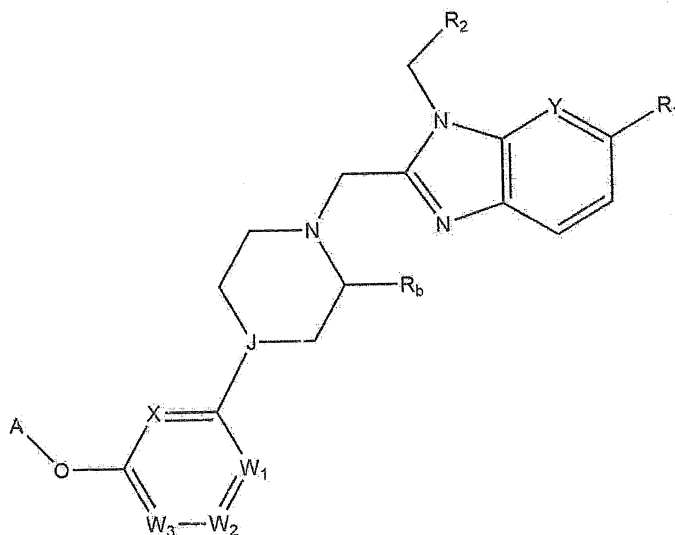
4	55,8
6	> 100
11	18,5
13	> 100
14	> 100
16	> 100
17	> 100

Kết quả của thí nghiệm rằng phần trăm ức chế hERG của các hợp chất theo sáng chế thấp hơn so với phần trăm ức chế hERG của chất đối chứng cho thấy rằng độ an toàn của các hợp chất theo sáng chế được cải thiện.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, chất đồng phân quang học của hợp chất hoặc muối được dựng của hợp chất hoặc chất đồng phân quang học:

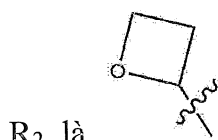
Công thức hóa học 1



trong đó:

R_1 là $-C(=O)R_a$, trong đó R_a là $-OH$ hoặc $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$

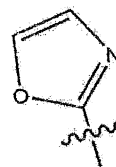
Y là $-CH-$ hoặc $-N-$;



R_2 là không được thế,



halogen được thế, hoặc



không được thế;

R_b là hydro hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

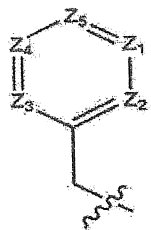
J là $-N-$;

X là $-CR_c-$ hoặc $-N-$, trong đó R_c là $-H$;

W_1 là $-CR_d-$, trong đó R_d là $-H$;

W_2 là $-CR_e-$ hoặc $-N-$, trong đó R_e là $-H$;

W_3 là $-CR_f-$, trong đó R_f là $-H$; và



A là ,

trong đó:

Z_1 là $-CR_g-$, trong đó R_g là $-H$, halogen hoặc $-CN$;

Z_2 là $-CR_h-$, trong đó R_h là $-H$, halogen hoặc $-CN$;

Z_3 là $-N-$;

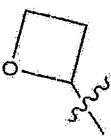
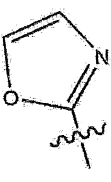
Z_4 là $-CR_j-$, trong đó R_j là $-H$, halogen hoặc $-CN$; và

Z_5 là $-CR_k-$, trong đó R_k là $-H$, halogen hoặc $-CN$.

2. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó J là $-N-$; X là $-N-$; và W_2 là $-CRe-$.

3. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó Y là $-CH-$.

4. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó J là $-N-$; X là $-N-$; và W_2 là $-CRe-$; Y là $-CH-$; và

R_2 là  không được thế,  halogen được thế, hoặc  không được thế.

5. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó R_g là $-H$; R_h là $-H$ hoặc halogen; R_j là $-H$; và R_k là $-H$, halogen hoặc $-CN$.

6. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dựng theo điểm 4, trong đó

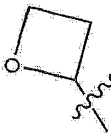
R_2 là  không được thế.

7. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó X là $-N-$.

8. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dụng theo điểm 1,
trong đó W_2 là $-CR_e-$.

9. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R_h là $-H$ hoặc halogen; và R_k là $-H$, halogen hoặc $-CN$.

10. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó

R_2 là  không được thế.

11. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dụng theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học 1 là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 1-(oxazol-2-ylmetyl)-2-((4-(6-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(6-((5-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(3-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(3-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-(oxetan-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-carboxylic;

axit (*S*)-2-((4-(6-((5-cloropyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxylic;

axit 2-(((*S*)-4-(6-((5-xyanopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)metyl)-1-(((*S*)-oxetan-2-yl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-

carboxylic; và

axit $2-(((S)-4-(6-((5\text{-xanopyridin-2-yl)metoxy})\text{pyridin-2-yl})-2\text{-methylpiperazin-1-yl)methyl})-3-(((S)\text{-oxetan-2-yl)methyl})-3H\text{-imidazo}[4,5-b]\text{pyridin-5-carboxylic}$.

12. Hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dụng theo điểm 11, trong đó hợp chất có công thức hóa học 1 là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

axit $(S)\text{-}2-((4-(6-((5\text{-xanopyridin-2-yl)metoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl)methyl})-1\text{-}(\text{oxetan-2-ylmethyl})-1H\text{-benzo}[d]\text{imidazol-6-carboxylic}$;

axit $2-(((S)-4-(6-((5\text{-xanopyridin-2-yl)metoxy})\text{pyridin-2-yl})-2\text{-methylpiperazin-1-yl)methyl})-1-(((S)\text{-oxetan-2-yl)methyl})-1H\text{-benzo}[d]\text{imidazol-6-carboxylic}$;

axit $1\text{-}(\text{oxazol-2-ylmethyl})-2-((4-(6-(\text{pyridin-2-ylmetoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl)methyl})-1H\text{-benzo}[d]\text{imidazol-6-carboxylic}$;

axit $(S)\text{-}2-((4-(6-((5\text{-cloro-3-flopyridin-2-yl)metoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl)methyl})-1\text{-}(\text{oxetan-2-ylmethyl})-1H\text{-benzo}[d]\text{imidazol-6-carboxylic}$; và

axit $(S)\text{-}2-((4-(6-((5\text{-cloropyridin-2-yl)metoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl)methyl})-1\text{-}(\text{oxetan-2-ylmethyl})-1H\text{-benzo}[d]\text{imidazol-6-carboxylic}$.

13. Dược phẩm để điều trị các bệnh chuyển hóa chứa hợp chất, chất đồng phân quang học, hoặc muối được dụng theo điểm 1,

trong đó các bệnh chuyển hóa là bất kỳ bệnh nào được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh T1D vô căn, bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA), T2DM khởi phát sớm (EOD), bệnh đái tháo đường khởi phát không điển hình ở thanh thiếu niên (YOAD), bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành (MODY), bệnh đái tháo đường liên quan đến suy dinh dưỡng, bệnh đái tháo đường thai kỳ, tăng đường huyết, kháng insulin, kháng insulin ở gan, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận, bệnh võng mạc do đái tháo đường, rối loạn chức năng tế bào tạo mỡ, tích tụ mỡ nội tạng, ngưng thở khi ngủ, béo phì, rối loạn ăn uống, rối loạn mỡ máu, tăng insulin máu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu ngoại vi, tăng huyết áp, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, đột quỵ,

đột quỵ xuất huyết, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chấn thương sọ não, tăng áp động mạch phổi, tái tạo mạch sau nong mạch, tập tễnh cách hồi, tăng lipid máu sau bữa ăn, toan chuyển hóa, bệnh xeton (ketosis), viêm khớp, loãng xương, bệnh Parkinson, phì đại thất trái, bệnh động mạch ngoại biên, mất thị lực, đục thủy tinh thể, xơ hóa cầu thận, suy thận mãn, hội chứng chuyển hóa, hội chứng X, hội chứng tiền kinh nguyệt, đau thắt ngực, chứng huyết khối, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua, tái hẹp mạch, suy giảm chuyển hóa glucoza, triệu chứng suy giảm đường huyết lúc đói, tăng axit uric trong máu, bệnh gút, rối loạn cương dương, bệnh vẩy nến, loét chân, viêm loét đại tràng, tăng lipoprotein apo B, bệnh Alzheimer, tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột ngắn, bệnh Crohn, viêm đại tràng, hội chứng ruột kích thích và hội chứng buồng trứng đa nang.