



(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

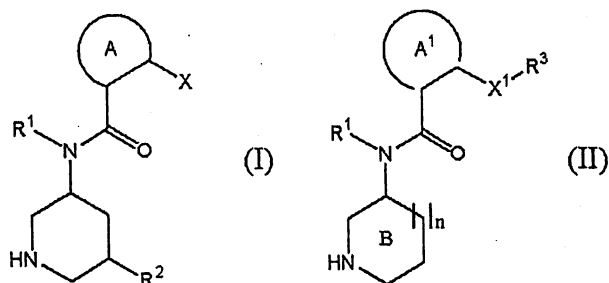
(11) 
1-0020119

(51)⁷ **C07D 233/90**, 401/12, 401/14, 407/12, (13) **B**
409/06, 409/14, 413/06, 413/14, 417/06,
417/12, 471/04, 487/04, 487/08, 495/04

-
- (21) 1-2011-00171 (22) 17.06.2009
(86) PCT/JP2009/061438 17.06.2009 (87) WO2009/154300A3 23.12.2009
(30) 2008-161049 19.06.2008 JP
2009-004882 13.01.2009 JP
(45) 25.12.2018 369 (43) 25.05.2011 278
(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) KUROITA, Takanobu (JP), IMAEDA, Yasuhiro (JP), IWANAGA, Kouichi (JP),
TAYA, Naohiro (JP), TOKUHARA, Hidekazu (JP), FUKASE, Yoshiyuki (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) **HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có các công thức:



trong đó, mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả, và tiền dược chất của nó có hoạt tính ức chế renin vượt trội, và hữu ích làm các thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp, các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra và tình trạng bệnh tương tự.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng và hợp chất tương tự, mà có hoạt tính ức chế renin vượt trội và hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp, các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra, và tình trạng tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng tăng huyết áp là một trong các bệnh điển hình liên quan đến lối sống. Chứng tăng huyết áp mà không được điều trị trong thời gian dài sẽ gây ra gánh nặng cho hệ tim mạch và dẫn đến sự phát triển chứng xơ cứng động mạch, từ đó gây ra các rối loạn ở các cơ quan quan trọng, như chứng xuất huyết não, chứng nhồi máu não, bệnh suy tim, chứng đau thắt ngực, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh suy thận và tình trạng tương tự. Do vậy, mục đích của việc điều trị chứng tăng huyết áp không chỉ nằm ở chỗ làm giảm huyết áp, mà còn cải thiện và/hoặc phòng ngừa các rối loạn ở các cơ quan quan trọng bao gồm não, tim và thận, bằng cách kiểm soát huyết áp. Về phương pháp điều trị chứng tăng huyết áp, đã có các phương pháp điều trị cơ bản trên cơ sở cải thiện lối sống, như liệu pháp ăn kiêng, liệu pháp tập luyện và liệu pháp tương tự, cũng như nỗ lực kiểm soát huyết áp bằng sự can thiệp y học có lợi.

Hệ renin-angiotensin (RA) là một hệ sinh tổng hợp của angiotensin II (AII), mà là một nhân tố tăng huyết áp chính, và đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát huyết áp và lượng dịch cơ thể. AII thể hiện tác dụng co mạch mạnh do sự can thiệp của các thụ thể AII trên màng tế bào, do đó làm tăng huyết áp, cũng như thúc đẩy sự nhân tế bào hoặc sản sinh chất nền ngoại bào bằng cách tác động trực tiếp lên các thụ thể AII trong các tế bào tim hoặc tế bào thận. Do đó, các thuốc ức chế sự gia tăng hoạt tính trên hệ RA có thể được mong đợi để có tác dụng hạ huyết áp cũng như tác dụng bảo vệ các cơ quan quan trọng, và do đó cho đến nay các nghiên cứu tích cực về các thuốc này đã được tiến hành.

Phương pháp ức chế tác dụng AII đã được phân loại một cách rộng rãi thành các phương pháp ức chế sinh tổng hợp của AII và các phương pháp ức chế sự gắn

kết AII vào các thụ thể AII. Đối với các thuốc ức chế sinh tổng hợp AII, các thuốc ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (angiotensin converting enzyme-ACE) đã được đưa vào sử dụng trong thực tiễn và được xác nhận là có tác dụng hạ huyết áp cũng như tác dụng bảo vệ nhiều cơ quan. Tuy nhiên, vì ACE là một enzym giống với kininaza II, mà là một enzym làm giảm bradykinin, các thuốc ức chế ACE ức chế sinh tổng hợp của AII cũng như sự suy giảm bradykinin. Kết quả là, các thuốc ức chế ACE được tin là gây ra các tác dụng phụ như ho khan, phù mạch và bệnh tương tự, mà được coi là do sự tích tụ bradykinin gây ra.

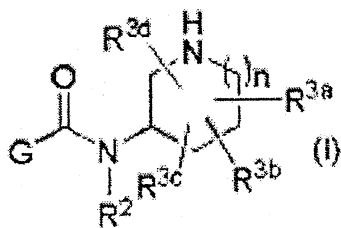
Về các thuốc ức chế sự gắn kết AII vào các thụ thể AII, các chất chặn thụ thể AII typ 1 (ARB) đã được nghiên cứu. ARB có ưu điểm ở chỗ nó có thể ức chế, ở mức độ thụ thể, tác động của AII mà được sinh tổng hợp không chỉ bởi ACE mà còn bởi một enzym không phải ACE, như chymaza và enzym tương tự. Đã biết rằng việc sử dụng các chất ức chế ACE và ARB làm tăng hoạt tính renin huyết tương (plasma renin activity-PRA) dưới dạng một tác dụng phản hồi bù trừ, vì các thuốc này tác dụng lên vùng ngoại vi nhiều hơn của hệ RA.

Renin là một enzym giữ vị trí cao nhất của hệ RA, và chuyển hóa angiotensinogen thành angiotensin I. Thuốc ức chế renin ức chế hệ RA bằng cách ức chế sinh tổng hợp của AII theo cách tương tự như cách mà các thuốc ức chế ACE ức chế, và do đó có thể có hoạt tính hạ huyết áp hoặc tác dụng bảo vệ các cơ quan. Vì thuốc ức chế renin không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa bradykinin, được tin rằng nó không gây ra các tác dụng phụ như ho khan và tương tự, mà quan sát được đối với các thuốc ức chế ACE. Ngoài ra, trong khi các thuốc ức chế ACE hoặc ARB làm tăng mức PRA, các thuốc ức chế renin chỉ là các thuốc mà có thể làm giảm PRA.

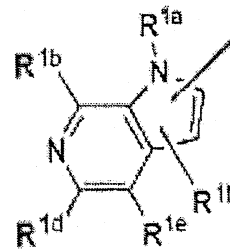
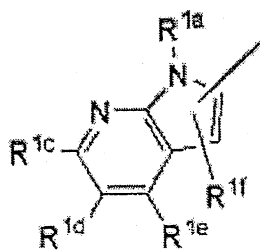
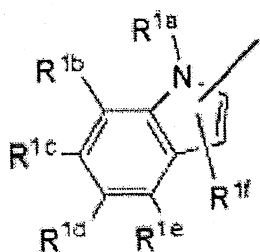
Về các chất ức chế renin, Aliskiren dùng qua đường miệng đã được bộc lộ (Chem. Biol., 2000, vol. 7, pages 493-504; Hypertension, 2003, vol. 42, pages 1137-1143; J. Hypertens., 2005, vol. 23, pages 417-426 etc.).

Về các chất ức chế renin khác, các hợp chất dưới đây đã được bộc lộ.

(1) Hợp chất có công thức:



trong đó, G là một nhóm bất kỳ trong các nhóm có các công thức từ (a) đến (c) sau đây:



;

R^{1a} là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl- C_{1-4} alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} và R^{1e} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm dị vòng no tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylthio tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryloxy tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyloxy tùy ý được thế, nhóm heteroaryloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm amino

tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế, nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyloxycarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ arylcarbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroarylcarbonyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{1f} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C₁₋₄ alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm dị vòng no tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryloxy tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyloxy tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₄ alkoxycarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyloxycarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ arylcarbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroarylcarbonyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R² là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} và R^{3d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen, nhóm xyano hoặc nhóm: -A-B (trong đó A là liên kết đơn, -(CH₂)_sO-, -(CH₂)_sN(R⁴)-, -(CH₂)_sSO₂-, -(CH₂)_sCO-, -(CH₂)_sCOO-, -(CH₂)_sN(R⁴)CO-, -(CH₂)_sN(R⁴)SO₂-, -(CH₂)_sN(R⁴)COO-, -(CH₂)_sOCON(R⁴)-, -(CH₂)_sO-CO-,

$-(\text{CH}_2)_s\text{ON}(\text{R}^4)-$, $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ hoặc $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$,

B là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế (nếu A là $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$, $-(\text{CH}_2)_s\text{OCON}(\text{R}^4)-$, $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$, $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ hoặc $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$, R^4 và B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng)), hoặc hai trong số các nhóm R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} và R^{3d} là các nguyên tử hydro, và hai nhóm còn lại được liên kết với nhau để tạo thành vòng có cầu cùng với vòng khác loại;

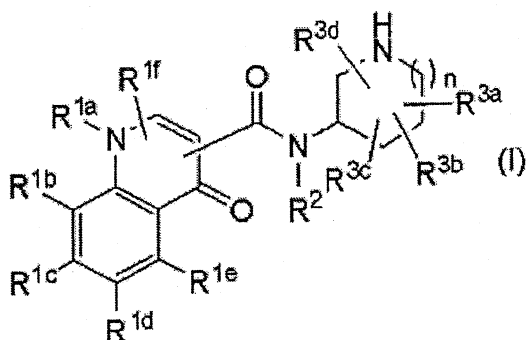
R^4 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

s là 0, 1 hoặc 2 (nếu A là $-(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}^4)-$, s là 0 hoặc 2, và

nếu A là $-(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}^4)-$, thì s là 1 hoặc 2); và

n là 0, 1 hoặc 2, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2009/14217).

(2) Hợp chất có công thức:



trong đó, R^{1a} là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm

C_{1-4} alkoxy carbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm C_{1-4} alkyl carbonyl tùy ý được thế;

R^{1b} và R^{1c} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyloxy tùy ý được thế hoặc nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế;

R^{1c} và R^{1d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm dị vòng no tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylthio tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryloxy tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyloxy tùy ý được thế, nhóm heteroaryloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkoxy carbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyloxy carbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkyl carbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl carbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl carbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl carbonyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{1f} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyloxy tùy ý được thế hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy tùy ý được thế;

R^2 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} và R^{3d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen, nhóm xyano hoặc nhóm: -A-B (trong đó A là liên kết đơn, $-(CH_2)_sO-$, $-(CH_2)_sN(R^4)-$, $-(CH_2)_sSO_2-$, $-(CH_2)_sCO-$, $-(CH_2)_sCOO-$, $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$, $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$, $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$, $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sO-CO-$, $-(CH_2)_sON(R^4)-$, $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ hoặc $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$,

B là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng no tùy ý được thế (nếu A là $-(CH_2)_sN(R^4)-$, $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ hoặc $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$, thì R^4 và B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng)), hoặc hai trong số các nhóm R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} và R^{3d} là các nguyên tử hydro, và hai nhóm còn lại được liên kết với nhau để tạo thành vòng có cầu cùng với vòng khác loại;

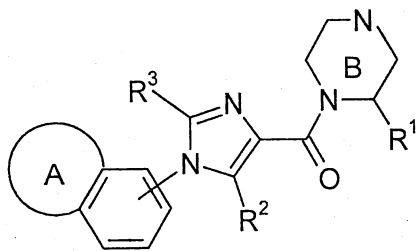
R^4 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

s là 0, 1 hoặc 2 (nếu A là $-(CH_2)_sN(R^4)-$, thì s là 0 hoặc 2, và

nếu A là $-(CH_2)_sCON(R^4)-$, thì s là 1 hoặc 2); và

n là 0, 1 hoặc 2, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2009/05002).

(3) Hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là phần tử thế;

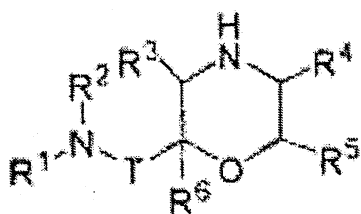
R^2 là nhóm vòng tùy ý có (các) phần tử thế, C_{1-10} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, C_{2-10} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc C_{2-10} alkynyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

vòng A là dị vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế; và

vòng B là piperazin tùy ý có thêm (các) phần tử thế ngoài R^1 , hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2009/001915).

(4) Hợp chất có công thức:



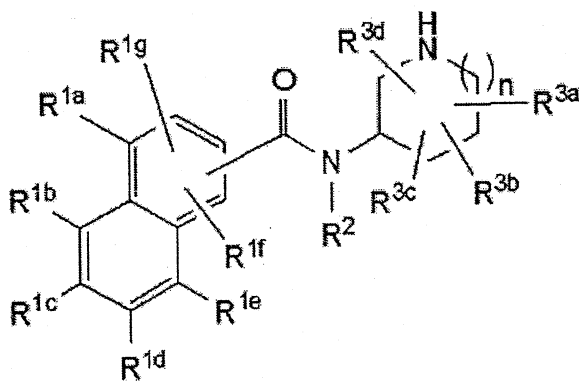
trong đó, R^1 là A) nhóm alkyl được thế bởi nhóm được chọn từ 1) nhóm alkoxy tùy ý được thế, 2) nhóm hydroxyl, 3) nguyên tử halogen, 4) nhóm aryl tùy ý được thế, 5) nhóm tetrahydronaphtyl tùy ý được thế, 6) nhóm indolyl tùy ý được thế, 7) nhóm benzofuranyl tùy ý được thế, 8) nhóm benzothienyl tùy ý được thế, 9) nhóm quinolyl tùy ý được thế, 10) nhóm dihydrocromenyl tùy ý được thế, 11) nhóm dihydrobenzofuranyl tùy ý được thế, 12) nhóm indazolyl tùy ý được thế, 13) nhóm pyrolopyridinyl tùy ý được thế, 14) nhóm benzoxazinyl tùy ý được thế, 15) nhóm xantenyl tùy ý được thế, 16) nhóm indolinyl tùy ý được thế và 17) nhóm imidazopyridinyl tùy ý được thế, B) nhóm aryl tùy ý được thế, C) nhóm dị vòng tùy ý được thế, D) nhóm xycloalkyl hoặc E) nhóm alkyl,

R^2 là A) nhóm alkyl được thế bởi nhóm được chọn từ 1) nhóm alkoxy tùy ý được thế, 2) nhóm hydroxyl, 3) nguyên tử halogen, 4) nhóm aryl tùy ý được thế, 5) nhóm tetrahydronaphtyl tùy ý được thế, 6) nhóm indolyl tùy ý được thế, 7) nhóm benzofuranyl tùy ý được thế, 8) nhóm benzothienyl tùy ý được thế, 9) nhóm quinolyl tùy ý được thế, 10) nhóm dihydrocromenyl tùy ý được thế, 11) nhóm dihydrobenzofuranyl tùy ý được thế, 12) nhóm indazolyl tùy ý được thế, 13) nhóm pyrolopyridinyl tùy ý được thế, 14) nhóm benzoxazinyl tùy ý được thế, 15) nhóm xanthenyl tùy ý được thế, 16) nhóm indolinyl tùy ý được thế và 17) nhóm imidazopyridinyl tùy ý được thế, B) nhóm aryl tùy ý được thế, C) nhóm dị vòng tùy ý được thế, D) nhóm alkylcarbonyl tùy ý được thế, E) nhóm arylcarbonyl tùy ý được thế, F) nhóm carbonyl được thế bởi nhóm dị vòng tùy ý được thế hoặc G) nhóm xycloalkylcarbonyl,

T là nhóm metylen hoặc nhóm carbonyl, và

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm carbamoyl tùy ý được thế hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2008/153182).

(5) Hợp chất có công thức:



trong đó R^{1a} là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi C_{1-4} alkoxy, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkoxycarbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^{1b} và R^{1e} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyloxy tùy ý được thế hoặc nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế;

R^{1c} và R^{1d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm dị vòng no tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylthio tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryloxy tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyloxy tùy ý được thế, nhóm heteroaryloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C_{1-4} alkyloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkoxycarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyloxycarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylcarbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroarylcarbonyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{1f} và R^{1g} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} alkynyloxy tùy ý được thế hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy tùy ý được thế;

R^2 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6}

xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} và R^{3d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen, nhóm xyano hoặc nhóm: -A-B (trong đó A là liên kết đơn, -(CH₂)_sO-, -(CH₂)_sN(R⁴)-, -(CH₂)_sSO₂-, -(CH₂)_sCO-, -(CH₂)_sCOO-, -(CH₂)_sN(R⁴)CO-, -(CH₂)_sN(R⁴)SO₂-, -(CH₂)_sN(R⁴)COO-, -(CH₂)_sOCON(R⁴)-, -(CH₂)_sO-CO-, -(CH₂)_sON(R⁴)-, -(CH₂)_sN(R⁴)CON(R⁴)- hoặc -(CH₂)_sSO₂N(R⁴)-,

B là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C₁₋₄ alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng no tùy ý được thế (nếu A là -(CH₂)_sN(R⁴)-, -(CH₂)_sOCON(R⁴)-, -(CH₂)_sCON(R⁴)-, -(CH₂)_sN(R⁴)CON(R⁴)- hoặc -(CH₂)_sSO₂N(R⁴)-, R⁴ và B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng)), hoặc hai trong số các nhóm R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} và R^{3d} là các nguyên tử hydro, và hai nhóm còn lại được liên kết với nhau để tạo thành vòng có cầu cùng với vòng khác loại;

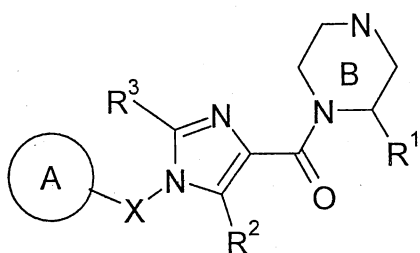
R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

s là 0, 1 hoặc 2 (nếu A là -(CH₂)_sN(R⁴)-, thì s là 0 hoặc 2, và

nếu A là -(CH₂)_sCON(R⁴)-, s là 1 hoặc 2); và

n là 0, 1 hoặc 2, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2008/153135).

(6) Hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là phần tử thể,

R^2 là nhóm vòng tùy ý có (các) phần tử thể, C_{1-10} alkyl tùy ý có (các) phần tử thể, C_{2-10} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thể hoặc C_{2-10} alkynyl tùy ý có (các) phần tử thể,

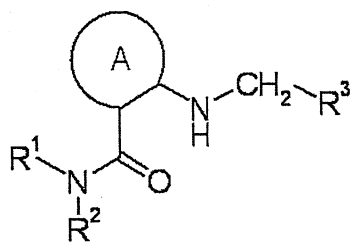
R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy,

X là một liên kết hoặc phần tử đệm có từ 1 đến 6 nguyên tử trong mạch chính,

vòng A là C_{5-7} xycloalkan tùy ý có (các) phần tử thể, và

vòng B là piperazin tùy ý có thêm (các) phần tử thể ngoài R^1 , hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2008/139941).

(7) Hợp chất có công thức:



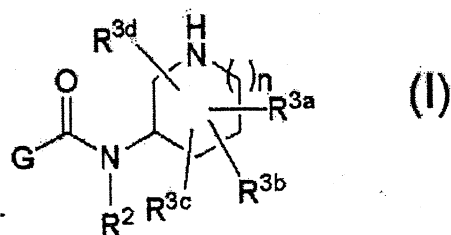
trong đó, mỗi R^1 và R^2 là một nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thể hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể, hoặc

R^1 và R^2 có thể, cùng với nguyên tử nitơ gắn vào, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thể,

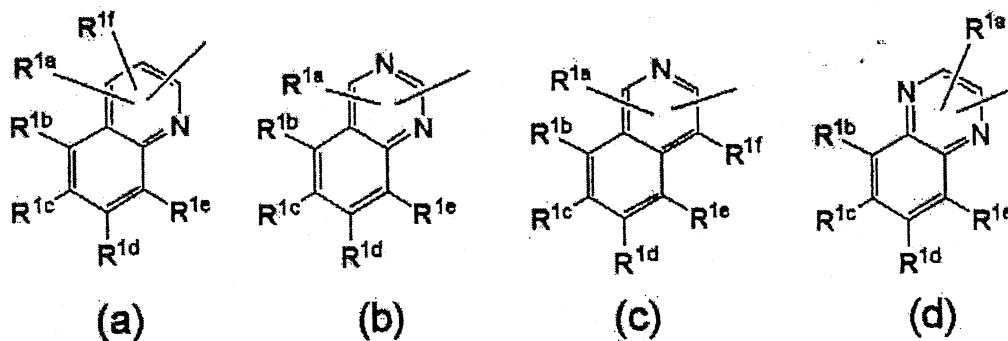
R^3 là phần tử thể,

vòng A là hợp chất đồng vòng tùy ý có (các) phần tử thể hoặc dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2009/051112).

(8) hợp chất có công thức:



trong đó, G là một nhóm được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (a) đến (d) sau đây:



trong đó, R^{1a} là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkoxy được thế bởi C₁₋₄ alkoxy, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₄ alkoxycarbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl tùy ý được thế;

R^{1b} và R^{1e} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nhóm xyano, nhóm C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, hoặc nguyên tử halogen;

R^{1c} và R^{1d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ arylthio tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ arylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ arylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm

C₆₋₁₀ aryloxy tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyloxy tùy ý được thế, nhóm heteroaryloxy đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₄ alkoxy carbonyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy carbonyl tùy ý được thế, nhóm C₁₋₄ alkyl carbonyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl carbonyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl carbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl carbonyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{1f} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế;

R² là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} và R^{3d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano hoặc nhóm:
 -A-B (trong đó A là liên kết đơn, -(CH₂)_sO-, -(CH₂)_sN(R⁴)-, -(CH₂)_sSO₂-,
 -(CH₂)_sCO-, -(CH₂)_sCOO-, -(CH₂)_sN(R⁴)CO-, -(CH₂)_sN(R⁴)SO₂-,
 -(CH₂)_sN(R⁴)COO-, -(CH₂)_sOCON(R⁴)-, -(CH₂)_sO-CO-, -(CH₂)_sON(R⁴)-,
 -(CH₂)_sN(R⁴)CON(R⁴)- hoặc -(CH₂)_sSO₂N(R⁴)-,

B là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C₁₋₄ alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế (nếu A là -(CH₂)_sN(R⁴)-, -(CH₂)_sOCON(R⁴)-, -(CH₂)_sCON(R⁴)-,

$-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ hoặc $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$, R^4 và B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng)), hoặc hai trong số các nhóm R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} và R^{3d} là các nguyên tử hydro, và hai nhóm còn lại được liên kết với nhau để tạo thành vòng có cầu cùng với vòng khác loại;

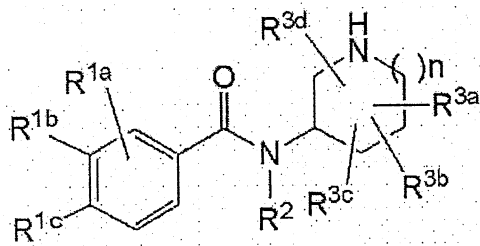
R^4 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

s là 0, 1 hoặc 2 (nếu A là $-(CH_2)_sN(R^4)-$, thì s là 0 hoặc 2, và

nếu A là $-(CH_2)_sCON(R^4)-$, s là 1 hoặc 2); và

n là 0, 1 hoặc 2, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2008/136457).

(9) Hợp chất có công thức:



trong đó R^{1a} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylthio, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bởi nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl, nhóm C_{1-4} alkoxycarbonyl, nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryloxy tùy ý được thế hoặc nhóm C_{7-14} aralkyloxy tùy ý được thế;

R^{1b} là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi mono- C_{1-6} alkoxycarbonylamino, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkoxycarbonyl tùy ý được thế hoặc nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl tùy ý được thế (trong đó, nhóm C_{1-6} alkoxy được thế được thế bởi một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} xycloalkoxy, triflometyl, triflometoxy,

diflometoxy, carboxy, mono- C_{1-6} alkylcarbonylamino và mono- C_{1-6} alkoxy carbonylamino),

R^{1c} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylthio tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfinyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylsulfonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryloxy tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyloxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkoxy carbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyloxy carbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} arylcarbonyl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroarylcarbonyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, hoặc R^{1a} là nguyên tử hydro; R^{1b} và R^{1c} kết hợp tạo thành vòng ngưng tụ với vòng khác loại, mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{5-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-10} aryl tùy ý được thế, nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế (nếu R^{1a} là nhóm C_{1-6} alkoxy được thế bởi nguyên tử halogen, thì R^2 không phải là nguyên tử hydro);

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} và R^{3d} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen, nhóm xyano hoặc nhóm: -A-B (trong đó, A là liên kết đơn, $-(CH_2)_sO-$, $-(CH_2)_sN(R^4)-$, $-(CH_2)_sSO_2-$, $-(CH_2)_sCO-$, $-(CH_2)_sCOO-$, $-(CH_2)_sN(R^4)CO-$, $-(CH_2)_sN(R^4)SO_2-$, $-(CH_2)_sN(R^4)COO-$, $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sO-CO-$, $-(CH_2)_sCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ hoặc $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$,

B là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được

thế, nhóm C₅₋₆ xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, nhóm heteroaryl C₁₋₄ alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng no tùy ý được thế (nếu A là $-(CH_2)_sN(R^4)-$, $-(CH_2)_sOCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sCON(R^4)-$, $-(CH_2)_sN(R^4)CON(R^4)-$ hoặc $-(CH_2)_sSO_2N(R^4)-$, R⁴ và B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng)), hoặc hai trong số các nhóm R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} và R^{3d} là các nguyên tử hydro, và hai nhóm còn lại được liên kết với nhau để tạo thành vòng có cầu cùng với vòng khác loại;

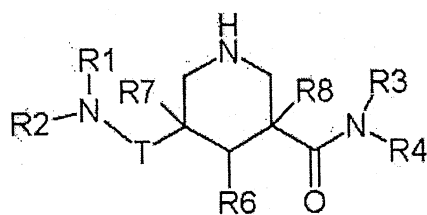
R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, nhóm C₇₋₁₄ aralkyl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

s là 0, 1 hoặc 2 (nếu A là $-(CH_2)_sN(R^4)-$, s là 0 hoặc 2, và

nếu A là $-(CH_2)_sCON(R^4)-$, s là 1 hoặc 2); và

n là 0, 1 hoặc 2, hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2008/093737).

(10) Hợp chất có công thức:



trong đó, R1 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl không được thế hoặc được thế, aryl không được thế hoặc được thế, dị vòng không được thế hoặc được thế hoặc xycloalkyl không được thế hoặc được thế;

R2 là alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl không được thế hoặc được thế, aryl không được thế hoặc được thế, dị vòng không được thế hoặc được thế, xycloalkyl không được thế hoặc được thế, hoặc axyl;

R3 là hydro, aryl không được thế hoặc được thế hoặc alkyl được thế hoặc

không được thế;

R4 là alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl không được thế hoặc được thế, aryl không được thế hoặc được thế, dị vòng không được thế hoặc được thế, xycloalkyl không được thế hoặc được thế, hoặc axyl;

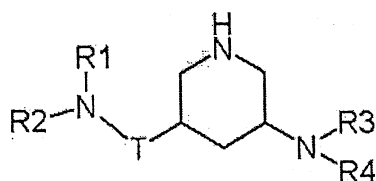
hoặc R3 và R4 có thể cùng nhau tạo thành vòng hydrocacbon no chứa nito có từ 3 đến 7 cạnh mà có thể không được thế hoặc được thế;

R6 là hydro, halo, alkyl không được thế hoặc alkoxy không được thế;

R7 và R8 độc lập với nhau là hydro hoặc halo; và

T là metylen hoặc carbonyl; hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2007/077005).

(11) Hợp chất có công thức:



trong đó, R1 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl không được thế hoặc được thế, aryl không được thế hoặc được thế, dị vòng không được thế hoặc được thế hoặc xycloalkyl không được thế hoặc được thế;

R2 là alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl không được thế hoặc được thế, aryl không được thế hoặc được thế, dị vòng không được thế hoặc được thế, xycloalkyl không được thế hoặc được thế, hoặc axyl;

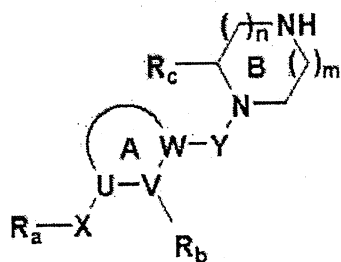
R3 là hydro, aryl không được thế hoặc được thế hoặc alkyl được thế hoặc không được thế,

R4 là alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl không được thế hoặc được thế, aryl không được thế hoặc được thế, dị vòng không được thế hoặc được thế, xycloalkyl không được thế hoặc được thế, hoặc axyl;

hoặc R3 và R4 có thể cùng nhau tạo thành vòng hydrocacbon no chứa nito có từ 3 đến 7 cạnh mà có thể không được thế hoặc được thế; và

T là metylen hoặc carbonyl; hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2007/006534).

(12) Hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A là dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế;

mỗi U, V và W độc lập là C hoặc N, với điều kiện nếu nhóm bất kỳ trong số U, V và W là N, thì các nhóm còn lại phải là C;

mỗi R_a và R_b độc lập là nhóm vòng tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C1-10 alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C2-10 alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₂₋₁₀ alkynyl tùy ý có (các) phần tử thế;

X là một liên kết, hoặc phân tử đệm có từ 1 đến 6 nguyên tử trong mạch chính;

Y là phân tử đệm có từ 1 đến 6 nguyên tử trong mạch chính;

R_c là nhóm hydrocacbon tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại dưới dạng (các) nguyên tử cấu tạo, mà tùy ý có (các) phần tử thế;

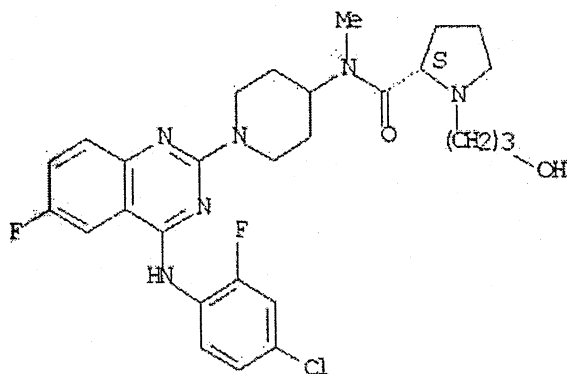
mỗi m và n độc lập là 1 hoặc 2; và

vòng B tùy ý còn có (các) phần tử thế,

hoặc muối của nó (xem tài liệu: WO2007/094513).

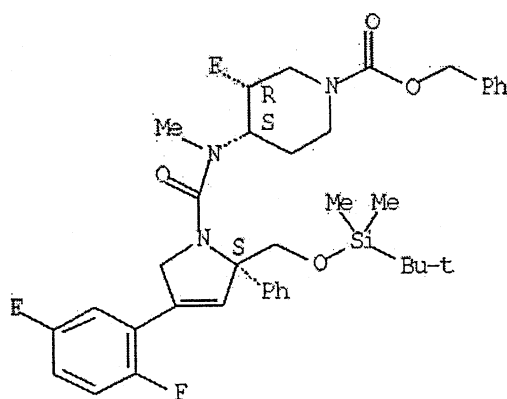
Mặt khác, về các hợp chất dị vòng, các hợp chất dưới đây đã được thông báo.

(13) Trong tài liệu WO2007/111227 chẳng hạn, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế CCR4:

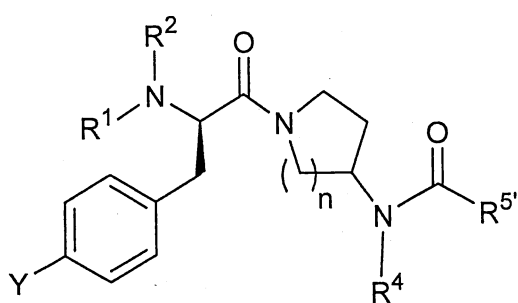


2 HCl

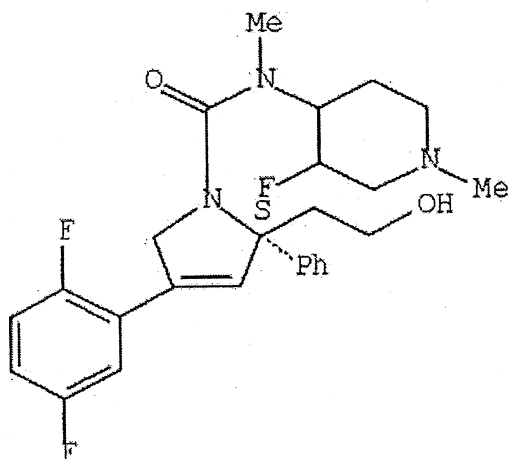
(14) Trong tài liệu WO2006/101780, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế kinesin:



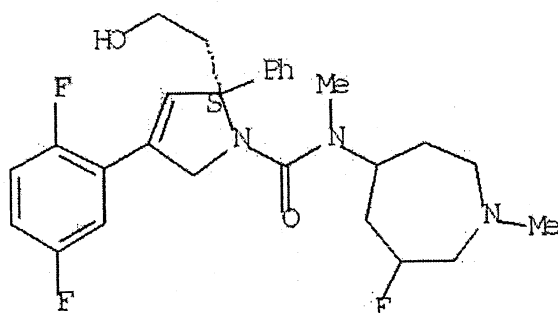
(15) Trong tài liệu WO2005/047251, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất chủ vận thụ thể melanocortin:



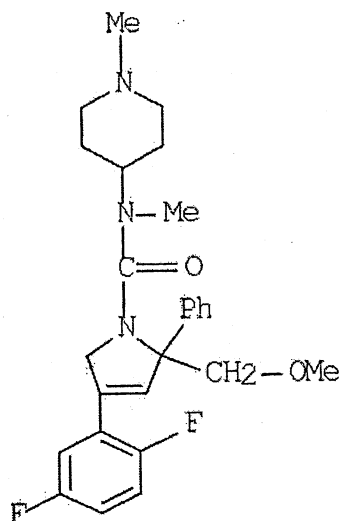
(16) Trong tài liệu WO2005/019206, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế kinesin:



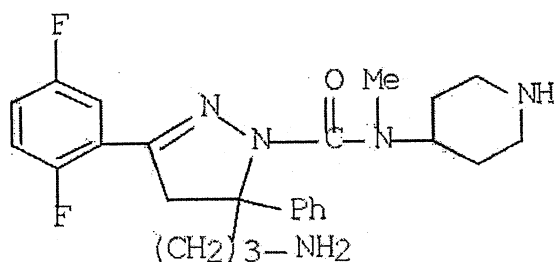
(17) Trong tài liệu WO2005/018547, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế kinesin:



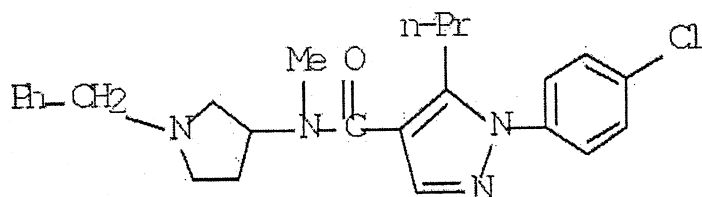
(18) Trong tài liệu WO2004/037171, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế kinesin:



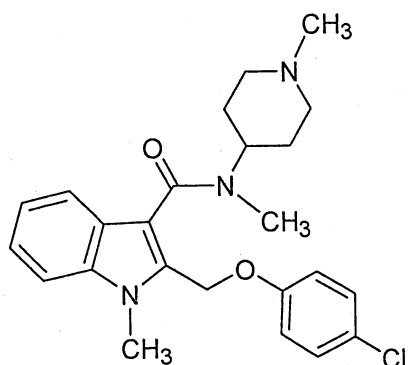
(19) Trong tài liệu WO2003/079973, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế kinesin:



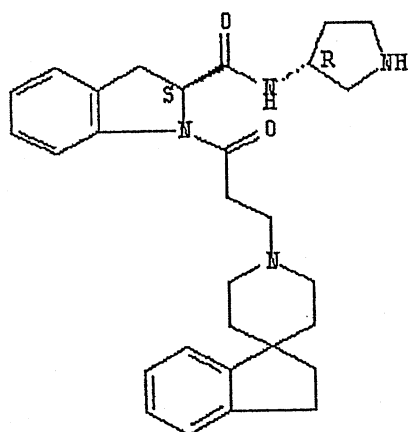
(20) Trong tài liệu WO2003/037274, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất ức chế kênh Na^+ :



(21) Trong tài liệu WO97/09308, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là chất đối kháng thụ thể NPY:



(22) Trong tài liệu WO2003/000677, ví dụ, hợp chất có công thức sau đây được báo cáo là phối tử thụ thể ORL-1:



Tuy nhiên, các báo cáo này không mô tả hoạt tính ức chế renin.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

- Tài liệu sáng chế 1: WO2009/14217
- Tài liệu sáng chế 2: WO2009/05002
- Tài liệu sáng chế 3: WO2009/001915
- Tài liệu sáng chế 4: WO2008/153182
- Tài liệu sáng chế 5: WO2008/153135
- Tài liệu sáng chế 6: WO2008/139941
- Tài liệu sáng chế 7: WO2008/136457
- Tài liệu sáng chế 8: WO2009/051112
- Tài liệu sáng chế 9: WO2008/093737
- Tài liệu sáng chế 10: WO2007/077005
- Tài liệu sáng chế 11: WO2007/006534
- Tài liệu sáng chế 12: WO2007/094513
- Tài liệu sáng chế 13: WO2007/111227
- Tài liệu sáng chế 14: WO2006/101780
- Tài liệu sáng chế 15: WO2005/047251
- Tài liệu sáng chế 16: WO2005/019206
- Tài liệu sáng chế 17: WO2005/018547
- Tài liệu sáng chế 18: WO2004/037171
- Tài liệu sáng chế 19: WO2003/079973
- Tài liệu sáng chế 20: WO2003/037274
- Tài liệu sáng chế 21: WO97/09308
- Tài liệu sáng chế 22: WO2003/000677

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Chem. Biol., 2000, vol. 7, page 493-504

Tài liệu phi sáng chế 2: Chứng tăng huyết áp, 2003, vol. 42, page 1137-1143

Tài liệu phi sáng chế 3: J. Hypertens., 2005, vol. 23, page 417-426

Tài liệu phi sáng chế 4: Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, page 1406-1410.

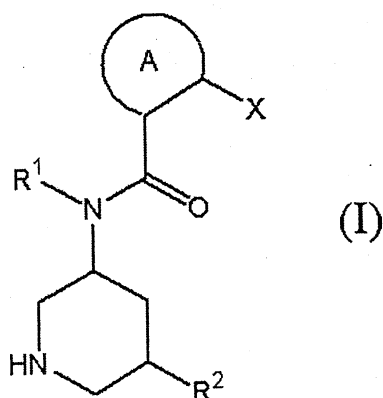
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Có nhu cầu về việc phát triển hợp chất có hoạt tính ức chế renin vượt trội, mà hữu ích làm thuốc (ví dụ, tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp, các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra, và tương tự) và thuốc ức chế renin mới.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nghiên cứu, và kết quả là, lần đầu tiên thành công trong việc tạo ra các hợp chất có các công thức (I) và (II) sau đây, và muối của nó, và bất ngờ phát hiện ra rằng hợp chất và muối của nó có hoạt tính ức chế renin vượt trội, và hữu ích làm các thuốc như thuốc ức chế renin và tương tự, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Sáng chế đề cập đến:

[1] Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl;

R^2 là

(1) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (a) nhóm hydroxy,
 - (b) nguyên tử halogen,
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy,
 - (d) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy,
 - (e) nhóm dị vòng thơm tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (f) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và
 - (g) nhóm amin vòng tùy ý có nhóm oxo,
- (2) nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,
- (3) nhóm carboxy,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,
- (5) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, hoặc
- (6) nhóm có công thức: $-CO-NR'R''$
- trong đó, mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc R' và R'' , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen;

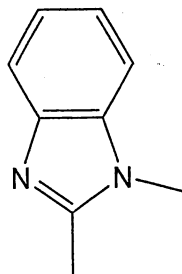
X là:

- (1) nguyên tử hydro;
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:
 - (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm hydroxy,
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc nguyên tử halogen,
 - (d) nhóm C_{1-6} alkylthio,
 - (e) nhóm aryl,
 - (f) nhóm aryloxy tùy ý có nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc nguyên tử halogen, và

(g) nhóm heteroaryl; hoặc

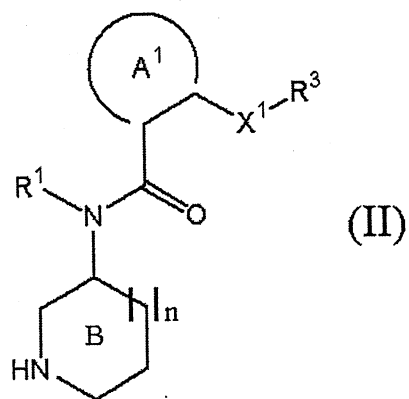
(3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl; và

vòng A là vòng có công thức:



hoặc muối của nó;

[2] Hợp chất có công thức (II):



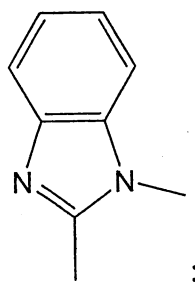
trong đó:

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl;

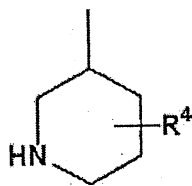
R³ là nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkoxy hoặc nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkyl;

X¹ là nhóm C₁₋₆ alkylen;

vòng A¹ là vòng có công thức:



vòng B là vòng có công thức:



trong đó R^4 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm xyano (nitril),
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:
 - (a) nhóm hydroxy,
 - (b) nhóm C_{1-6} alkoxy,
 - (c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy,
 - (d) nhóm dị vòng thơm tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (e) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và
 - (f) nhóm amin vòng tùy ý có nhóm oxo,
- (4) nhóm dị vòng có 3 đến 10 cạnh tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,
- (5) nhóm carboxy,
- (6) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo, hoặc
- (7) nhóm có công thức: $-CO-NR'R''$

trong đó, mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen; và

n là 1,

hoặc muối của nó;

[4] N-[(3S,5R)-5-carbamoylpiperidin-3-yl]-1-(4-metoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó;

[5] N-[(3S,5R)-5-[1-hydroxyethyl]piperidin-5-yl]-1-(4-metoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó;

[6] 1-(4-metoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó;

[7] 1-(4-hydroxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó;

[8] 1-(4-metoxybutyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-N-propyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó;

[9] thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [2] nêu trên làm thành phần hoạt tính;

[10] thuốc theo mục [9] nêu trên, là thuốc ức chế renin;

[11] thuốc theo mục [9] nêu trên, là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh về hệ tuần hoàn;

[12] thuốc theo mục [9] nêu trên, là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp và/hoặc các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra;

Hợp chất (I) có hoạt tính ức chế renin vượt trội, và do đó là hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp, các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra, và tình trạng tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ví dụ về “nguyên tử halogen” trong bản mô tả này bao gồm flo, clo, brom và iốt.

Các ví dụ về “nhóm alkyl” trong bản mô tả này bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm xycloalkyl” trong bản mô tả này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl,

bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl, bixyclo[3.2.2]nonyl, bixyclo[3.3.1]nonyl, bixyclo[4.2.1]nonyl, bixyclo[4.3.1]dexyl, adamantyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm alkylthio” trong bản mô tả này bao gồm methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, 1-ethylpropylthio, hexylthio, isohexylthio, 1,1-dimethylbutylthio, 2,2-dimethylbutylthio, 3,3-dimethylbutylthio, 2-ethylbutylthio và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm alkoxy” trong bản mô tả này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, 1-ethylpropyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, 1,1-dimethylbutyloxy, 2,2-dimethylbutyloxy, 3,3-dimethylbutyloxy, 2-ethylbutyloxy và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl” trong bản mô tả này bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl” trong bản mô tả này bao gồm axetyl, propanoyl, butanoyl, isobutanoyl, pentanoyl, isopentanoyl, hexanoyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylen” trong bản mô tả này bao gồm metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -(CH₂)₂-C(CH₃)₂- và nhóm tương tự.

Các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl” trong bản mô tả này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl, bixyclo[3.2.2]nonyl, bixyclo[3.3.1]nonyl, bixyclo[4.2.1]nonyl, bixyclo[4.3.1]dexyl, adamantyl và nhóm tương tự. Trong số này, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl là được ưu tiên.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm” bao gồm nhóm dị vòng thơm đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) chứa nguyên tử tạo vòng ngoài các

nguyên tử cacbon là từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ, và nhóm dị vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về nhóm dị vòng thơm ngưng tụ bao gồm nhóm được dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó vòng này tương ứng với nhóm dị vòng thơm đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh như vậy, và 1 hoặc 2 vòng được chọn từ dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ, dị vòng thơm 5 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh và vòng benzen được ngưng tụ, và tương tự.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm” bao gồm:

các nhóm dị vòng thơm có từ 4 đến 7 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) như furyl (ví dụ 2-furyl, 3-furyl), thienyl (ví dụ, 2-thienyl, 3-thienyl), pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (ví dụ, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyridazinyl (ví dụ, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (ví dụ, 2-pyrazinyl), pyrrolyl (ví dụ, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (ví dụ, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (ví dụ, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl (ví dụ, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), oxazolyl (ví dụ, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (ví dụ, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), oxadiazolyl (ví dụ, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (ví dụ, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl), triazolyl (ví dụ, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (ví dụ, tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), triazinyl (ví dụ, 1,3,5-triazin-2-yl, 1,3,5-triazin-4-yl, 1,2,3-triazin-4-yl, 1,2,4-triazin-3-yl) và tương tự;

các nhóm dị vòng thơm ngưng tụ như quinolyl (ví dụ, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 6-quinolyl), isoquinolyl (ví dụ, 3-isoquinolyl), quinazolyl (ví dụ, 2-quinazolyl, 4-quinazolyl), quinoxalyl (ví dụ, 2-quinoxalyl, 6-quinoxalyl), benzofuranyl (ví dụ, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl), benzothienyl (ví dụ, 2-benzothienyl, 3-benzothienyl), benzoxazolyl (ví dụ, 2-benzoxazolyl), benzisoxazolyl (ví dụ, 7-benzisoxazolyl), benzothiazolyl (ví dụ, 2-benzothiazolyl), benzimidazolyl (ví dụ, benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-5-yl), benzotriazolyl (ví dụ, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl), indolyl (ví dụ, indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl), indazolyl (ví dụ, 1H-indazol-3-yl), pyrolopyrazinyl (ví

dụ, 1H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-6-yl), imidazopyridyl (ví dụ, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 2H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl), imidazopyrazinyl (ví dụ, 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl), pyrazolopyridyl (ví dụ, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl), pyrazolothienyl (ví dụ, 2H-pyrazolo[3,4-b]thiophen-2-yl), pyrazolotriazinyl (ví dụ, pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-yl) và hợp chất tương tự;

và hợp chất tương tự.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 10 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) chứa nguyên tử tạo vòng ngoài các nguyên tử cacbon là từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ, và nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ. Các ví dụ về nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ bao gồm nhóm được dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó một vòng tương ứng với nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 10 cạnh như vậy, và 1 hoặc 2 vòng được chọn từ dị vòng chứa 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ, dị vòng 5 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh và vòng benzen được ngưng tụ, và tương tự.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm:

các nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) như pyrrolidiny (ví dụ, 1-pyrrolidiny, 2-pyrrolidiny), piperidiny (ví dụ, piperidino, 2-piperidiny, 3-piperidiny, 4-piperidiny), morpholiny (ví dụ, morpholino), thiomorpholiny (ví dụ, thiomorpholino), piperazinyl (ví dụ, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 3-piperazinyl), hexametyleniminy (ví dụ, hexametylenimin-1-yl), oxazolidiny (ví dụ, oxazolidin-2-yl), thiazolidiny (ví dụ, thiazolidin-2-yl), imidazolidiny (ví dụ, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-3-yl), oxazoliny (ví dụ, oxazolin-2-yl), thiazoliny (ví dụ, thiazolin-2-yl), imidazoliny (ví dụ, imidazolin-2-yl, imidazolin-3-yl), dioxolyl (ví dụ, 1,3-dioxol-4-yl), dioxolany (ví dụ, 1,3-dioxolan-4-yl), dihydrooxadiazolyl (ví dụ, 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl), 2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl, pyranly (ví dụ, 4-pyranly), tetrahydropyranly (ví dụ, 2-tetrahydropyranly, 3-tetrahydropyranly, 4-tetrahydropyranly), thiopyranly (ví dụ, 4-thiopyranly), tetrahydrothiopyranly (ví dụ, 2-tetrahydrothiopyranly, 3-tetrahydrothiopyranly, 4-tetrahydrothiopyranly), 1-

oxidotetrahydrothiopyranyl (ví dụ, 1-oxidotetrahydrothiopyran-4-yl), 1,1-dioxidotetrahydrothiopyranyl (ví dụ, 1,1-dioxidotetrahydrothiopyran-4-yl), tetrahydrofuryl (ví dụ, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl), pyrazolidinyl (ví dụ, pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-3-yl), pyrazolinyl (ví dụ, pyrazolin-1-yl), tetrahydropyrimidinyl (ví dụ, tetrahydropyrimidin-1-yl), hexahydropyrimidinyl (ví dụ, hexahydropyrimidin-1-yl), dihydrotriazolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl), tetrahydrotriazolyl (ví dụ, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl) và tương tự;

các nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ như dihydroindolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-indol-1-yl), dihydroisoindolyl (ví dụ, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl), dihydrobenzofuranyl (ví dụ, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl), dihydrobenzodioxinyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl), dihydrobenzodioxepinyl (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepinyl), tetrahydrobenzofuranyl (ví dụ, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-3-yl), cromenyl (ví dụ, 4H-cromen-2-yl, 2H-cromen-3-yl), dihydroquinolinyl (ví dụ, 1,2-dihydroquinolin-4-yl), tetrahydroquinolinyl (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl), dihydroisoquinolinyl (ví dụ, 1,2-dihydroisoquinolin-4-yl), tetrahydroisoquinolinyl (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl), dihydrophtalazinyl (ví dụ, 1,4-dihydrophtalazin-4-yl) và hợp chất tương tự;

và hợp chất tương tự.

“Nhóm dị vòng” nêu trên tùy ý có (các) phần tử thế ở (các) vị trí có thể thế. Nếu số lượng phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, thì các phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ về “dị vòng chứa nitơ” của “dị vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế” được tạo bởi R' và R" cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng bao gồm dị vòng không thơm có từ 4 đến 7 cạnh chứa nitơ chứa, làm nguyên tử tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ. Dị vòng không thơm chứa nitơ có thể được ngưng tụ với một vòng benzen.

Các ví dụ về dị vòng chứa nitơ bao gồm azetidin, pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, piperidin, homopiperidin, piperazin, homopiperazin, morpholin,

homomorpholin, thiomorpholin, thiohomomorpholin, dihydrobenzoxazin (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin), 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan và hợp chất tương tự.

“Dị vòng chứa nito” tùy ý có (1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2) (các) phần tử thể ở (các) vị trí có thể thể. Nếu số lượng phần tử thể là hai hoặc nhiều hơn, thì các phần tử thể tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ về “nhóm aryl” trong bản mô tả này bao gồm C₆₋₁₄ aryl như phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, biphenyl, 2-anthryl và nhóm tương tự. Trong số này, C₆₋₁₀ aryl là được ưu tiên và phenyl là được ưu tiên hơn. Aryl nêu trên có thể được ngưng tụ với C₃₋₁₀ xycloalkan (các ví dụ về C₃₋₁₀ xycloalkan bao gồm vòng tương ứng với C₃₋₁₀ xycloalkyl nêu trên), và các ví dụ về nhóm ngưng tụ bao gồm tetrahydronaphtyl, indanyl và hợp chất tương tự.

Các ví dụ về “nhóm heteroaryl” trong bản mô tả này bao gồm nhóm dị vòng thơm đơn vòng và nhóm dị vòng thơm ngưng tụ từ “nhóm dị vòng” của “dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể” nêu trên.

Mỗi ký hiệu trong các công thức (I) và (II) được định nghĩa chi tiết dưới đây.

R¹

Trong các công thức (I) và (II),

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm isobutyl, v.v.), đặc biệt là isobutyl.

R²

Trong công thức (I), khi số lượng các phần tử thể của “dị vòng chứa nito tùy ý có (các) phần tử thể” được tạo ra bởi R' và R'' cùng với nguyên tử nito liên kết với chúng trong nhóm có công thức -CO-NR'-R'' là hai hoặc nhiều hơn, thì các phần tử thể có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

R² là:

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:

- (a) nhóm hydroxy,
 - (b) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy),
 - (d) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetyloxy),
 - (e) nhóm dị vòng thơm (ví dụ, pyridyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (f) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), và
 - (g) nhóm amin vòng (ví dụ, pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, imidazolidin-1-yl, pyrazolidin-1-yl, v.v..) tùy ý có nhóm oxo,
- (2) nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh (1,2,4-triazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, tetrahydropyrimidinyl, oxazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, hexahydropyrimidinyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl và nhóm oxo,
- (3) nhóm carboxy,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl (ví dụ, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm (ví dụ, dioxolyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) và nhóm oxo,
- (5) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl (ví dụ, axetyl), hoặc
- (6) công thức: -CO-NR'R''
- trong đó, mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc R' và R'', cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành dị vòng chứa nitơ (ví dụ, azetidin, morpholin, pyrrolidin, piperidin, 7-aza-bixyclo[2.2.1]heptan homomorpholin, dihydrobenzoxazin (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin)) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

R³

Trong công thức (II), R³ là nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) hoặc nguyên tử halogen (ví

dụ, nguyên tử flo), nhóm C₁₋₆ alkylthio (ví dụ, methylthio), C₃₋₁₀ nhóm xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl) tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl), nhóm aryl (ví dụ, phenyl) hoặc nhóm heteroaryl (ví dụ, thienyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl) tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl), tốt hơn nữa là, nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) tùy ý có phần tử thế nêu trên.

X

Trong công thức (I),

X là:

- (1) nguyên tử hydro;
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, hexyl) tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:
 - (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (b) nhóm hydroxy,
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) tùy ý có nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy) hoặc nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (d) nhóm C₁₋₆ alkylthio (ví dụ, methylthio),
 - (e) nhóm aryl (ví dụ, phenyl),
 - (f) nhóm aryloxy (ví dụ, phenyloxy) tùy ý có nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy) hoặc nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (g) nhóm heteroaryl (ví dụ, thienyl, thiazolyl); hoặc
- (3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), tốt hơn nữa là, nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl) tùy ý được thế bởi nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy).

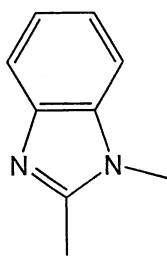
X¹

Trong công thức (II),

X¹ là nhóm C₁₋₆ alkylen (ví dụ, metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen).

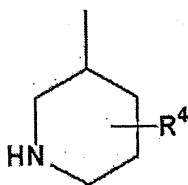
Vòng A và vòng A¹.

Trong công thức (I), vòng A, và trong công thức (II), vòng A¹ là:



Vòng B

Trong công thức (II), vòng B là:



trong đó, R⁴ là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm xyano (nitril),
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:
 - (a) nhóm hydroxy,
 - (b) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy),
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetyloxy),
 - (d) nhóm dị vòng thơm (ví dụ, pyridyl, pyrazolyl, triazolyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (e) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), và
 - (f) nhóm amin vòng (ví dụ, pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, imidazolidin-1-yl, pyrazolidin-1-yl, v.v.) tùy ý có nhóm oxo,
- (4) nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh (1,2,4-triazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, tetrahydropyrimidinyl, oxazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, hexahydropyrimidinyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần

tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,

(5) nhóm carboxy,

(6) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl (ví dụ, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm (ví dụ, dioxolyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và nhóm oxo, hoặc

(7) nhóm có công thức: $-CO-NR'R''$

trong đó, mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc, cùng với nguyên tử nitơ liên kết với chúng, tạo thành dị vòng chứa nitơ (ví dụ, azetidin, morpholin, pyrrolidin, piperidin, 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, homomorpholin, dihydrobenzoxazin (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin)) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Các ví dụ được ưu tiên của hợp chất (I) bao gồm các hợp chất sau đây.

Các ví dụ về các muối của hợp chất (I) và hợp chất (II) bao gồm các muối kim loại, các muối amoni, các muối với các bazơ hữu cơ, các muối với các axit vô cơ, các muối với các axit hữu cơ, các muối với các axit amin bazơ hoặc axit, và tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie, muối bari và tương tự; muối nhôm và tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối với bazơ hữu cơ bao gồm muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dicyclohexylamin, N,N-dibenzyletylendiamin hoặc tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối với axit vô cơ bao gồm muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối với axit hữu cơ bao gồm muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tatric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối với axit amin bazơ bao gồm muối với arginin, lysin, ornithin hoặc tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối với axit amin axit bao gồm muối với axit aspartic, axit glutamic hoặc tương tự.

Trong số các muối này, muối được dụng là được ưu tiên. Nếu hợp chất có nhóm chức axit, thì các ví dụ về chúng bao gồm các muối vô cơ như các muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri, muối kali, v.v.), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magie, muối bari, v.v.) và tương tự, các muối amoni, và tương tự. Nếu hợp chất có nhóm chức bazơ, thì các ví dụ của chúng bao gồm các muối với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, sulfuric, axit phosphoric và tương tự, và các muối với các axit hữu cơ như axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tatric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Các phương pháp điều chế hợp chất (I) và hợp chất (II) được trình bày trong phần sau đây.

Hợp chất (I), hợp chất (II) được điều chế theo, ví dụ, các phương pháp được thể hiện trong các sơ đồ phản ứng hoặc các phương pháp tương tự với các phương pháp này, hoặc tương tự.

Mỗi hợp chất trong số các hợp chất (II)-(XXXXI) được thể hiện trong các sơ đồ phản ứng có thể tạo thành muối. Các ví dụ về muối này bao gồm các muối tương tự với các muối của hợp chất (I) và hợp chất (II).

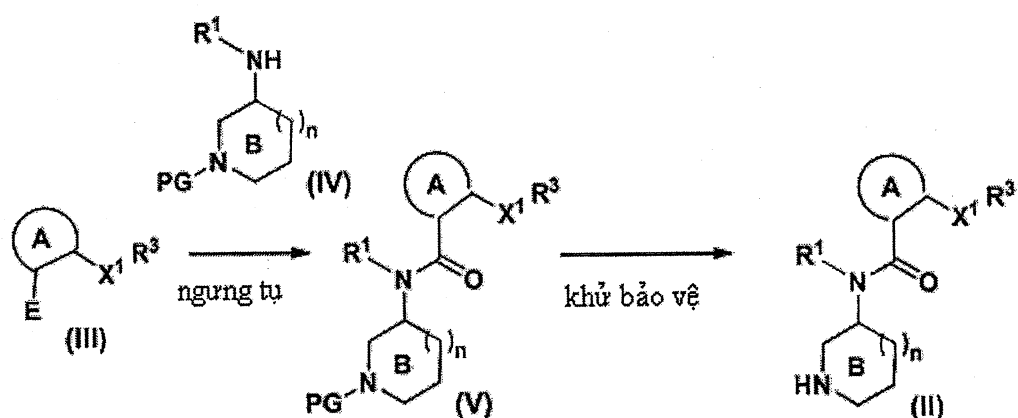
Hợp chất thu được trong mỗi bước cũng có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo một cách trực tiếp dưới dạng hỗn hợp phản ứng hoặc dưới dạng sản phẩm thô. Ngoài ra, nó cũng có thể được phân tách từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường, và có thể được phân tách và tinh chế theo các phương pháp đã biết như chuyển pha, cô, chiết dung môi, chưng cất phân đoạn, chuyển hóa độ pH, kết tinh, tái kết tinh và sắc ký và tương tự.

Các sơ đồ phản ứng của chúng được thể hiện dưới đây.

Mỗi ký hiệu của các hợp chất trong các sơ đồ là như được định nghĩa trên đây. R là nhóm C_{1-4} alkyl, E là nhóm carboxyl, muối kim loại kiềm của nhóm

carboxyl, nhóm clocarbonyl, anhydrit axit, nhóm triclometyl, nhóm triclometyl carbonyl hoặc nhóm este, Q là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử kim loại kiềm, W là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế bất kỳ, V là nguyên tử hydro, nhóm alkyl hoặc nguyên tử kim loại kiềm, LG là nhóm rời chuyển (ví dụ, nhóm clo, nhóm brom, nhóm iôt, nhóm metansulfonat, v.v.) hoặc nhóm hydroxyl, và PG là nhóm bảo vệ N (ví dụ, benzyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, v.v.).

Phản ứng 1



Hợp chất (V) có thể được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (III) và hợp chất (IV).

Hợp chất (III) có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bioorg. Med. Chem.), 2001, vol. 9, trang 1045-1057 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (IV) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, trang 833-838 hoặc EP1757582 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Nếu E là nhóm carboxyl, thì phản ứng ngưng tụ được thực hiện theo kỹ thuật tổng hợp peptit thông thường, ví dụ, phương pháp clorua axit, phương pháp anhydrit axit, phương pháp anhydrit kết hợp, phương pháp sử dụng N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), este hoạt tính, phương pháp sử dụng N,N'-

carbonyldiimidazol (CDI), phương pháp sử dụng diethyl xyanophosphat (DEPC), phương pháp sử dụng N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (WSC·HCl) và 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), hoặc tương tự. Hợp chất (IV) được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 2mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,1mol, trên 1mol hợp chất (III). Thuốc thử được sử dụng trong phương pháp nêu trên được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1mol đến lượng dư lớn, tốt hơn là từ 1 đến 5mol, trên 1mol hợp chất (III). Nói chung, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10 đến 80°C, tốt hơn là từ 0 đến 30°C.

Nếu E là muối kim loại kiềm của nhóm carboxyl, thì có lợi nếu phản ứng ngưng tụ được thực hiện theo phương pháp sử dụng WSC·HCl và HOBt. Hợp chất (IV) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,1mol, trên 1mol hợp chất (III). WSC·HCl được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4 mol, tốt hơn là từ 1,5 đến 2,5mol, trên 1mol hợp chất (III). HOBt được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 8 mol, tốt hơn là từ 2,5 đến 5,0mol, trên 1mol hợp chất (III). Nói chung, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10 đến 100°C, tốt hơn là từ 40 đến 70°C.

Trong cả hai trường hợp, tốt hơn là phản ứng ngưng tụ được thực hiện trong dung môi. Các ví dụ về dung môi có thể sử dụng bao gồm các hydrocarbon được halogen hóa như diclometan, cloroform, carbon tetrachlorua, 1,2-dicloetan và tương tự, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, các amit như N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid và tương tự, dimethyl sulfoxit, pyridin, axetonitril và dung môi hỗn hợp của chúng.

Trong khi thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại thuốc thử hoặc dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày, tốt hơn là 30 phút đến 15 giờ.

Nếu muốn, hợp chất (V) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa phản ứng, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi phân tử thế và tương tự.

Hợp chất (II) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ N PG của

hợp chất (V). Ngoài ra, trong mỗi phản ứng nêu trên, nếu hợp chất khởi đầu có nhóm amino, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxy dưới dạng phân tử thế, thì nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự có thể được đưa vào các nhóm này. Bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần sau phản ứng này, có thể thu được hợp chất đích. Việc đưa vào hoặc loại bỏ các nhóm bảo vệ này có thể được thực hiện theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999), hoặc tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ amin bao gồm nhóm formyl; nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm phenylcarbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm phenyloxycarbonyl, nhóm florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl, v.v.), nhóm C₇₋₁₀ aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl (Cbz), v.v.), nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (ví dụ, benzyl, v.v.), nhóm trityl, nhóm phthaloyl, nhóm dithiasucxynyl, nhóm N,N-dimetylaminometylen, mỗi trong số này tùy ý có (các) phân tử thế và tương tự. Các ví dụ về phân tử thế bao gồm phenyl, nhóm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, triflometoxy, v.v.) tùy ý được thế bởi nguyên tử halogen, nhóm nitro và tương tự, và số các phân tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

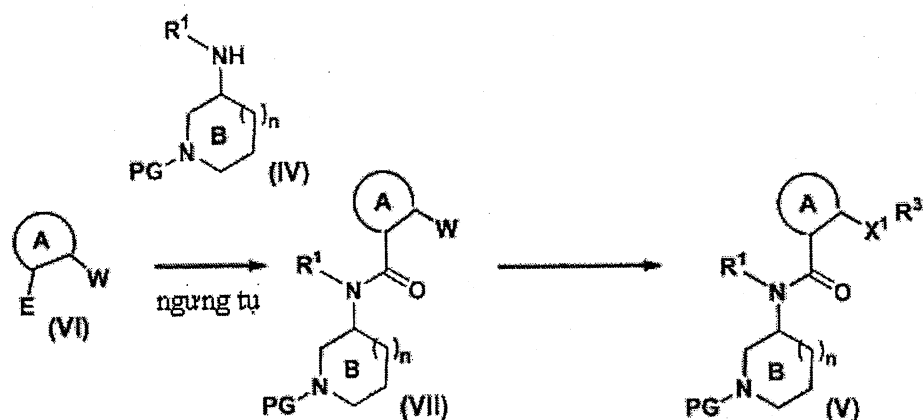
Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carboxyl bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm alyl, nhóm benzyl, nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm trialkylsilyl, mỗi trong số các nhóm này tùy ý có (các) phân tử thế, và tương tự. Các ví dụ về phân tử thế bao gồm nguyên tử halogen, nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, triflometoxy, v.v.) tùy ý được thế bởi nguyên tử halogen, nhóm nitro và tương tự, và số các phân tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₇₋₂₀ aralkyl (ví dụ, benzyl, trityl, v.v.), nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl, v.v.), nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm trialkylsilyl (ví dụ, trimetylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, diisopropyletylsilyl, v.v.), mỗi trong số chúng tùy ý có (các) phân tử thế, và tương tự. Các ví dụ về phân tử thế bao gồm nguyên tử

halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl, phenyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (ví dụ, benzyl, v.v.), nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm nitro và tương tự, và số các phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

Nếu hợp chất (II) được điều chế dưới dạng hợp chất tự do, thì nó có thể được chuyển hóa thành muối của sáng chế theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này, và nếu nó được điều chế dưới dạng muối, thì nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc một muối khác bằng chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng 2



Hợp chất (VII) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất (VI) với hợp chất (IV).

Hợp chất (VI) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 67, trang 9276-9287 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (VI) và hợp chất (IV) có thể được thực hiện dưới các điều kiện của phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất (V) nêu trên.

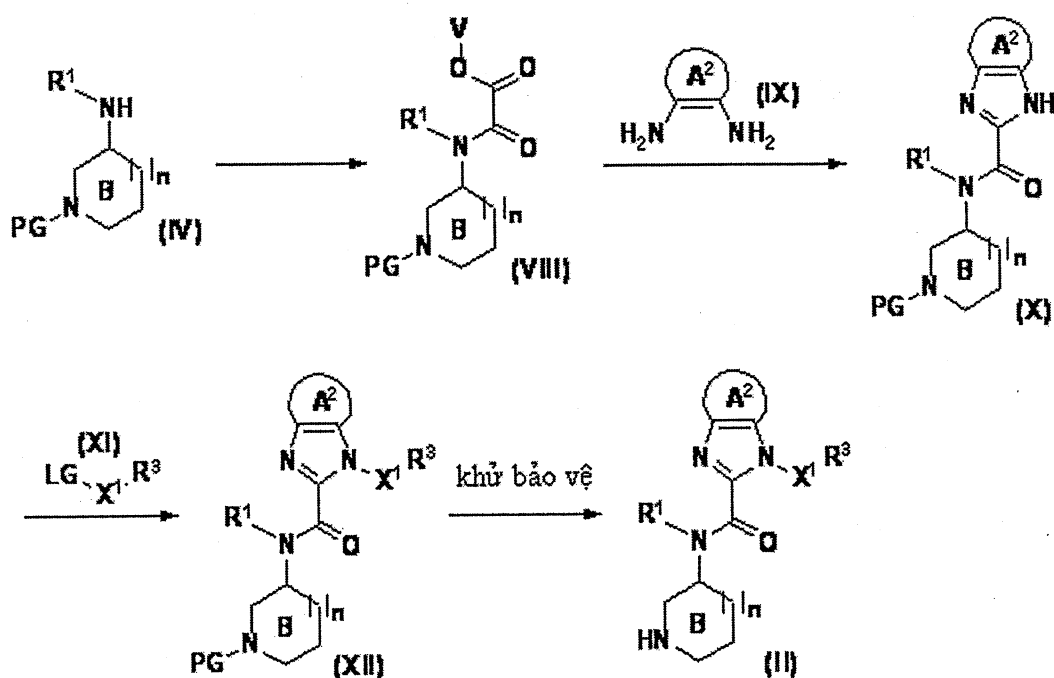
Hợp chất (V) có thể được điều chế từ hợp chất (VII).

Phản ứng từ hợp chất (VII) thành hợp chất (V) có thể được thực hiện theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2000,

vol. 10, trang 957-961 hoặc Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1996, vol. 39, trang 2856-2859 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (V) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều phản ứng đã biết: phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 3



Phương pháp này được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất (II) trong đó vòng A^1 là vòng imidazol dung hợp.

Hợp chất (VIII) có thể được điều chế từ hợp chất (IV).

Hợp chất (VIII) có thể được điều chế sử dụng hợp chất (IV) và theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Tetrahedron, 1993, vol. 49, trang 4015-4034 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (IX) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài

liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1995, vol. 38, trang 4906-4916 hoặc Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2006, vol. 128, trang 8569-8574 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bio. Med. Chem.), 1998, vol. 6, trang 163-172 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (X) có thể được điều chế từ hợp chất (VIII) và hợp chất (IX) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Chemical Society Perkin transaction 2 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2), 2001, trang 1817-1823 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, trang 4638-4640, và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Nếu LG là nhóm rời chuyển có thể thế, thì hợp chất (XI) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2005003122 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Nếu LG là nhóm hydroxyl, thì hợp chất (XI) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2005003122 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XII) có thể được điều chế từ hợp chất (X) và hợp chất (XI) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: EP1479676 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, trang 4638-4640 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 2819-2824, và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

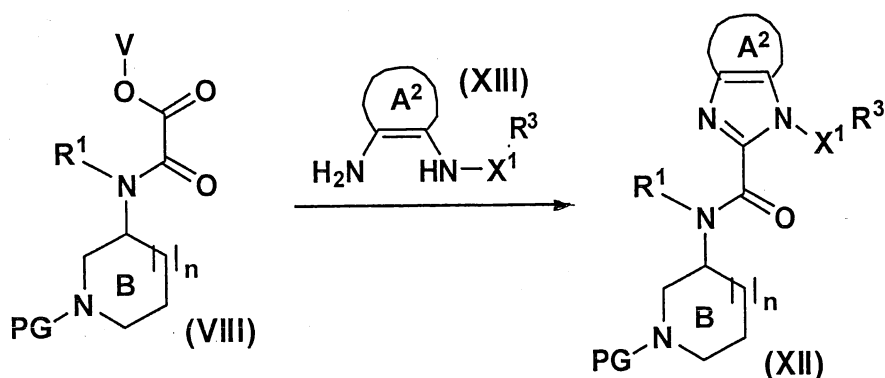
Hợp chất (XII) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Hợp chất (II) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ N PG

khởi hợp chất (XII). Trong mỗi trong số các phản ứng nêu trên, nếu hợp chất khởi đầu có nhóm amino, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxyl dưới dạng phần tử thế, thì các nhóm này có thể được bảo vệ bằng một nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự. Trong trường hợp này, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần sau phản ứng. Các nhóm bảo vệ này có thể được đưa vào hoặc loại bỏ theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) và tương tự.

Nếu hợp chất (II) được điều chế dưới dạng hợp chất tự do, thì nó có thể được chuyển hóa thành muối đích theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này, và nếu nó được điều chế dưới dạng muối, thì nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc hoặc muối đích theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng 4



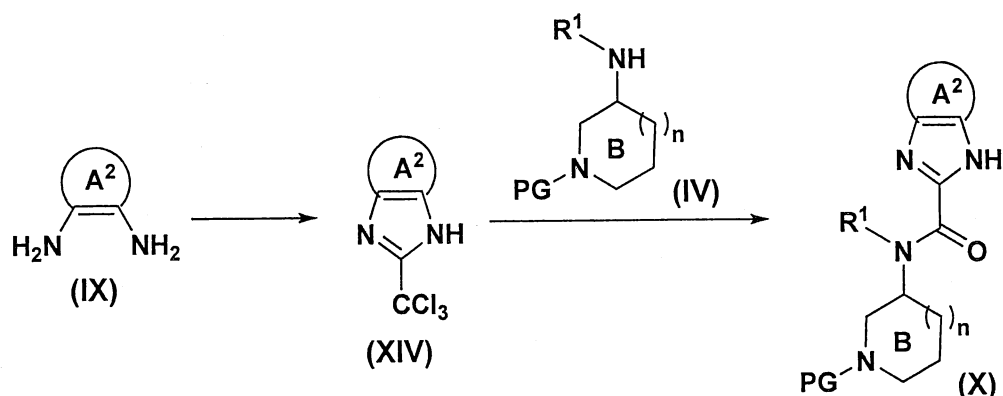
Hợp chất (XII) cũng có thể được điều chế từ hợp chất (VIII) và hợp chất (XIII).

Hợp chất (XIII) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Heterocycles (Heterocycles), 1998, vol. 48, trang 1347-1364 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng để tạo ra hợp chất (XII) từ hợp chất (VIII) và hợp chất (XIII) có thể được thực hiện dưới các điều kiện được sử dụng cho quy trình điều chế hợp chất (X).

Hợp chất (XII) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 5

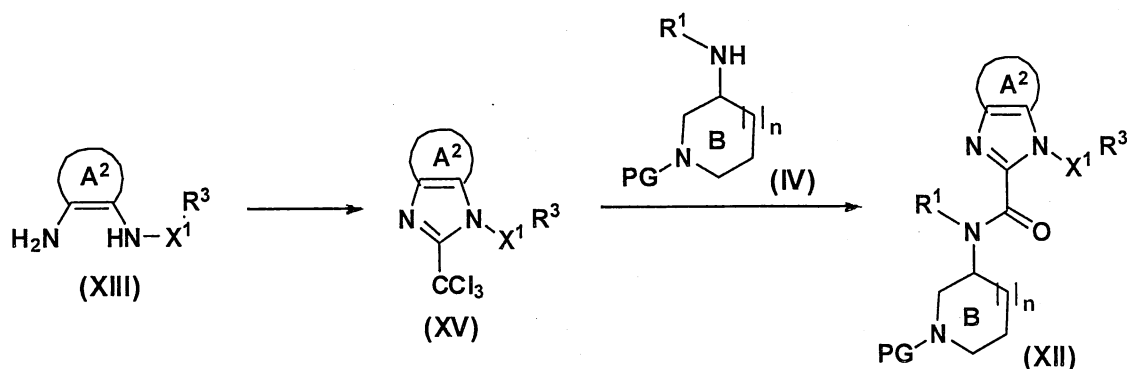


Hợp chất (XIV) có thể được điều chế sử dụng hợp chất (IX) và theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (X) có thể được điều chế từ hợp chất (XIV) và hợp chất (IV) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (X) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 6

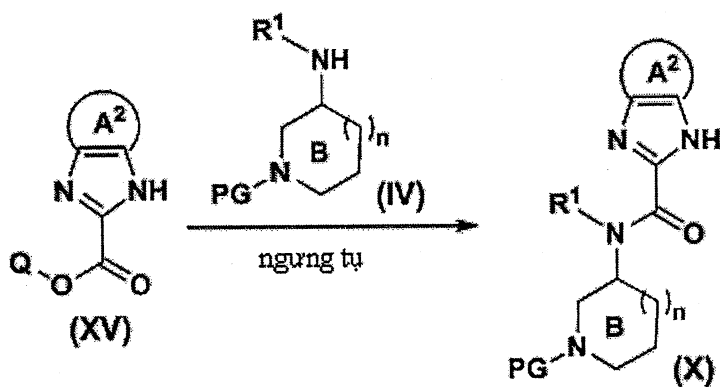


Hợp chất (XV) có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất (XIII) và theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XII) có thể được điều chế từ hợp chất (XV) và hợp chất (IV) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XII) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 7



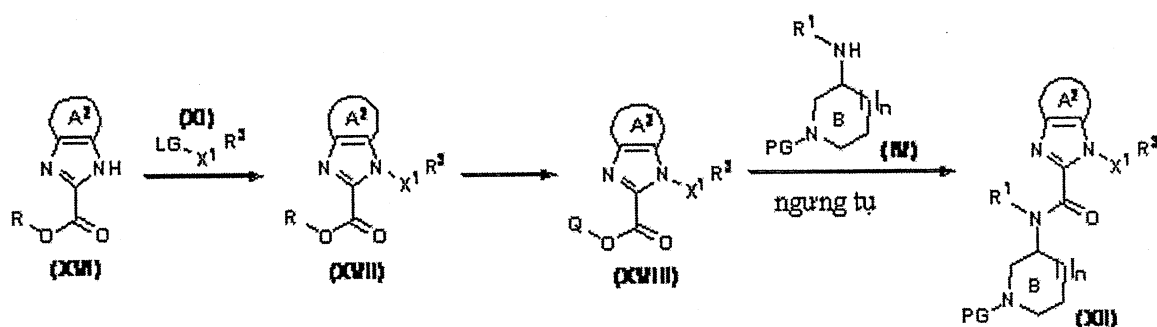
Hợp chất (XV) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được

điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Heterocycles (Heterocycles), 2006, vol. 67, trang 769-775 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (X) có thể được điều chế từ hợp chất (XV) và hợp chất (IV) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 1863-1868, và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (X) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 8



Hợp chất (XVI) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 69, trang 2626-2629 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XVII) có thể được điều chế từ hợp chất (XVI) và hợp chất (XI) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: EP1479676 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, trang 4638-4640 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 2819-2824, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

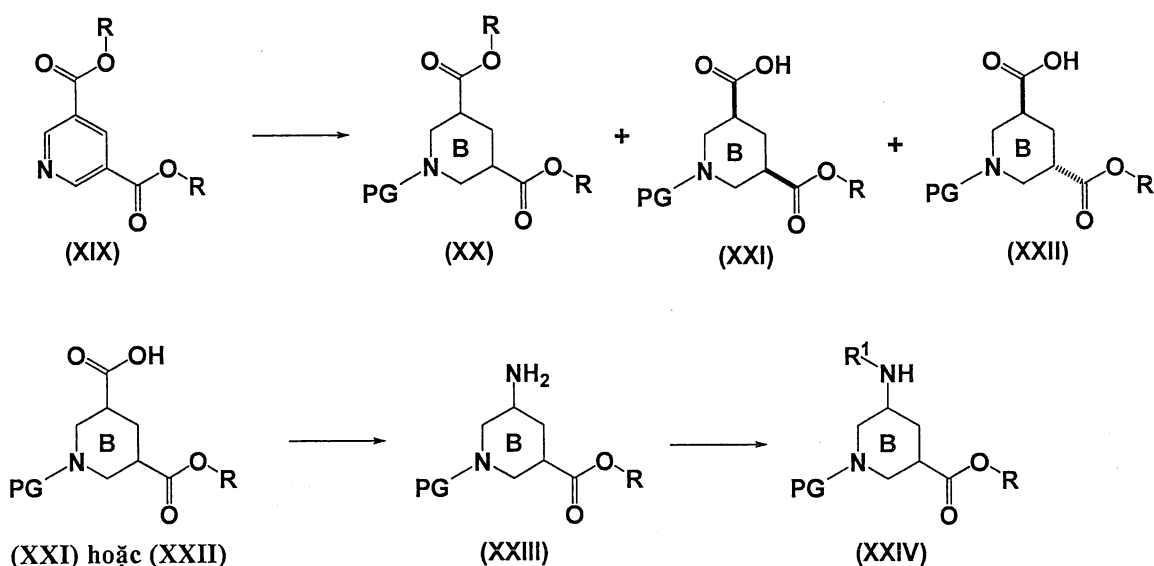
Hợp chất (XVIII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (XVII) tham

gia vào phản ứng thủy phân đã biết, ví dụ, thủy phân kiềm hoặc thủy phân axit.

Hợp chất (XII) có thể được điều chế từ hợp chất (XVIII) và hợp chất (IV) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 1863-1868, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XII) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 9



Phương pháp này được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất trong đó hợp chất (IV) là cấu trúc được thể hiện bởi hợp chất (XXIV).

Hợp chất (XIX) có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, US6018046, v.v. hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Mỗi hợp chất trong số các hợp chất (XX), (XXI) và (XXII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (XIX) tham gia vào phản ứng khử đã biết, ví dụ, phản ứng hydro hóa với sự có mặt của một chất xúc tác kim loại và tương tự, và sau đó đưa nhóm PG (nhóm bảo vệ) vào bằng các phản ứng đã biết.

Phản ứng hydro hóa và phản ứng tiếp theo kết hợp nhóm bảo vệ (nhóm PG)

có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett.), 1994, vol. 35, trang 4515-4518 hoặc Tetrahedron: Asymmetry (Tetrahedron: Asymmetry.), 2003, vol. 14, trang 1541-1545 hoặc Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett.), 2003, vol. 44, trang 1611-1614 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Có lợi hơn nếu phản ứng hydro hóa được thực hiện dưới các điều kiện axit. Các ví dụ ưu tiên về axit cho bước này bao gồm các axit vô cơ như axit khoáng, axit clohydric và tương tự, các axit hữu cơ như axit axetic và tương tự, và tương tự. Lượng axit cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 mol đến lượng dư trên 1 mol hợp chất (XIX).

Về chất xúc tác kim loại được sử dụng cho phản ứng hydro hóa, ví dụ, rodi cacbon, platin oxit, paladi cacbon, hợp kim rodi-platin oxit và tương tự là được ưu tiên. Lượng chất xúc tác cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01g đến 1g, tốt hơn là từ 0,05g đến 0,3g, trên 1g hợp chất (XIX).

Có lợi nếu phản ứng hydro hóa được thực hiện sử dụng một dung môi trơ với phản ứng. Dung môi này là không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng diễn ra, ví dụ, axit hữu cơ như axit axetic và tương tự, axit vô cơ như axit clohydric và tương tự, các rượu như metanol, etanol, propanol và tương tự, các hydrocacbon như benzen, toluen, xyclohexan, hexan và tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, các este như etyl axetat và tương tự, các dung môi phân cực cao như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon và tương tự hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự là được ưu tiên.

Mặc dù thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 60 giờ, tốt hơn là 30 phút đến 30 giờ.

Nói chung, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là từ 20 đến 70°C.

Sau phản ứng khử, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung bazơ vô cơ (ví dụ, natri hydroxit, kali carbonat, v.v.), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, v.v.) và tương tự và được cô hoặc, hỗn hợp phản ứng được cô một cách trực tiếp và chất cô được trung hòa bằng cách bổ sung bazơ vô cơ (ví dụ, natri

hydroxit, kali carbonat, v.v.), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, v.v.) và tương tự, và nhóm bảo vệ (nhóm PG) được kết hợp vào để tạo thành các hợp chất (XX), (XXI) và (XXII). Nhóm bảo vệ (nhóm PG) có thể được kết hợp theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999), và tương tự.

Các hợp chất (XX), (XXI) và (XXII) có thể được phân tách từ hỗn hợp gồm các hợp chất (XX), (XXI) và (XXII), một cách tương ứng, theo phương pháp tinh chế đã biết, ví dụ, sắc ký cột silicagel, tái kết tinh, sắc ký lỏng cao áp và tương tự.

Hợp chất (XXI) cũng có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: WO97/18813 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

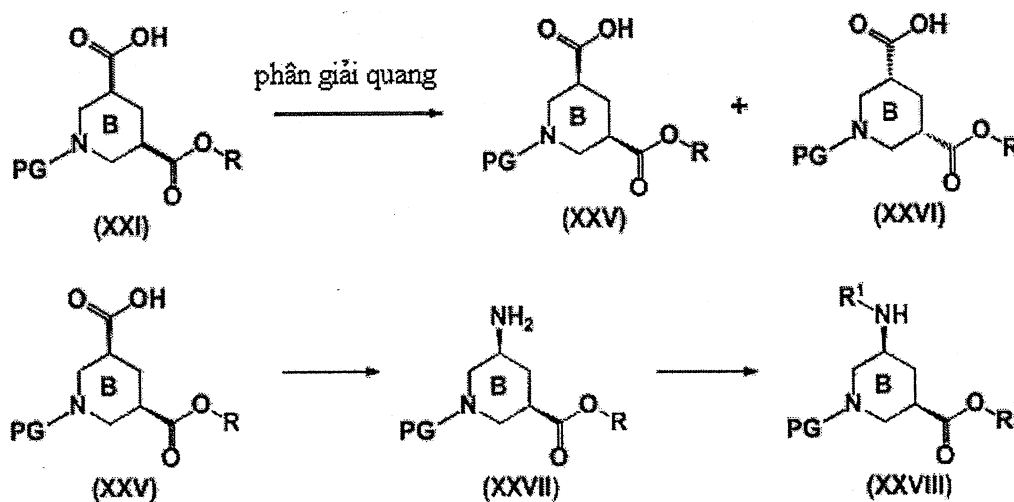
Hợp chất (XXIII) có thể được điều chế bằng phản ứng chuyển vị (ví dụ, chuyển vị Curtius và tương tự) của hợp chất (XXI) hoặc hợp chất (XXII).

Hợp chất (XXIII) có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu US5817678 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXIV) có thể được điều chế bằng một phản ứng để đưa phân tử thế R^1 vào nhóm amino của hợp chất (XXIII) (ví dụ, phản ứng alkyl hóa khử).

Hợp chất (XXIV) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, trang 833-838 hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng 10



Phương pháp này được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất trong đó hợp chất (IV) là cấu trúc được thể hiện bởi hợp chất (XXVIII).

Hợp chất (XXV) có thể được phân tách từ hợp chất (XXI), mà là hỗn hợp gồm các hợp chất (XXV) và (XXVI), theo phương pháp tinh chế đã biết, ví dụ, phương pháp muối đồng phân không đối ảnh, sắc ký cột hoạt tính quang và phương pháp tương tự.

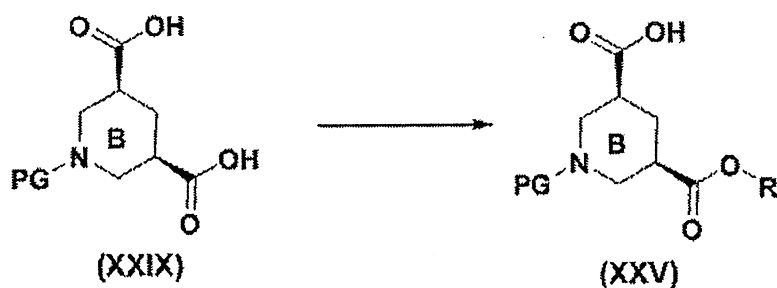
Hợp chất (XXV) cũng có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, trang 1611-1614 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXVII) có thể được điều chế bằng phản ứng chuyển vị (ví dụ, chuyển vị Curtius và tương tự) của hợp chất (XXV).

Hợp chất (XXVII) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, trang 1611-1614 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXVIII) có thể được điều chế bằng một phản ứng để đưa phân tử thế R¹ vào nhóm amino của hợp chất (XXVII) (ví dụ, phản ứng alkyl hóa khử).

Hợp chất (XXVIII) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, trang 833-838 hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

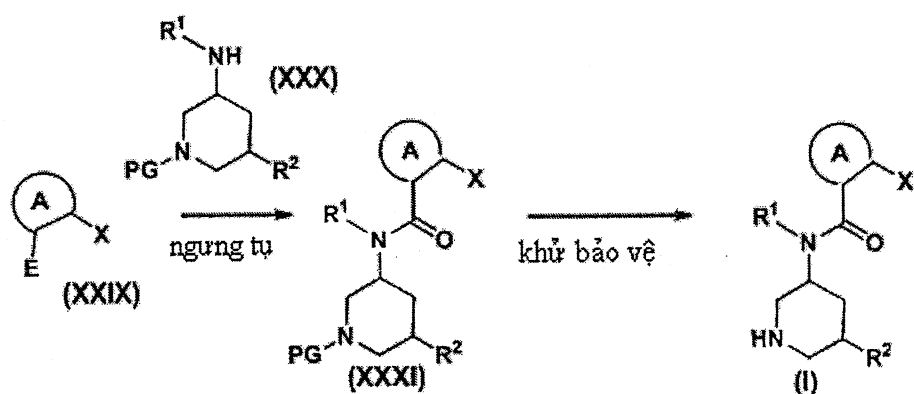


Hợp chất (XXIX) cũng có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, trang 1611-1614 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXV) có thể được điều chế theo phương pháp este hóa bất đối xứng đã biết và sử dụng hợp chất (XXIX).

Hợp chất (XXV) cũng có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2000, vol. 122, trang 9542-9543 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng 12



Hợp chất (XXXI) có thể được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (XXIX) và hợp chất (XXX).

Hợp chất (XXIX) có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bioorg. Med. Chem.), 2001, vol. 9, trang 1045-1057 và tương tự hoặc Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1995, vol. 38, trang 86-97 hoặc Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, vol. 1, trang 2103-2110 hoặc Chemistry of

Heterocyclic Compounds (Chemistry of Heterocyclic Compounds), 1982, vol. 18, trang 758-761 hoặc WO2007094513 hoặc EP1867331, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXX) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2005, vol. 15, trang 833-838 hoặc EP1757582 và tương tự, phương pháp được mô tả để tổng hợp hợp chất (XXVIII), hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Nếu E là nhóm carboxyl, phản ứng ngưng tụ được thực hiện theo phương pháp chung để tổng hợp peptit, ví dụ, phương pháp axit clorua, phương pháp ahydrit axit, phương pháp ahydrit axit hỗn hợp, phương pháp sử dụng N,N'-dicyclohexylcarbodiimit (DCC), phương pháp este hoạt tính, phương pháp sử dụng N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), phương pháp sử dụng dietyl xyanophosphat (DEPC), phương pháp sử dụng N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSC· HCl) và 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) và tương tự. Hợp chất (XXX) được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,1 mol, trên 1 mol hợp chất (XXIX). Thuốc thử được sử dụng trong phương pháp nêu trên được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 mol đến lượng dư, tốt hơn là từ 1,1 đến 5 mol, trên 1 mol hợp chất (XXIX). Nói chung, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10 đến 80°C, tốt hơn là từ 0 đến 30°C.

Nếu E là muối kim loại kiềm của nhóm carboxyl, thì có lợi nếu phản ứng ngưng tụ được thực hiện theo phương pháp sử dụng WSC· HCl và HOBt. Hợp chất (XXX) được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,1 mol, trên 1 mol hợp chất (XXIX). WSC· HCl được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 4 mol, tốt hơn là từ 1,5 đến 2,5 mol, trên 1 mol hợp chất (XXIX). HOBt được sử dụng theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 8 mol, tốt hơn là từ 2,5 đến 5,0 mol, trên 1 mol hợp chất (XXIX). Nói chung, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10 đến 100°C, tốt hơn là 40 đến 70°C.

Trong phương pháp bất kỳ, tốt hơn là phản ứng ngưng tụ được thực hiện trong một dung môi, và các ví dụ về dung môi bao gồm các hydrocacbon được

halogen hóa như diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan và tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, các amit như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit và tương tự, dimetyl sulfoxit, pyridin, axetonitril và dung môi hỗn hợp của chúng.

Mặc dù thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày, tốt hơn là 30 phút đến 15 giờ.

Hợp chất (XXXI) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Hợp chất (I) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ N PG khỏi hợp chất (XXXI). Trong mỗi trong số các phản ứng nêu trên, nếu hợp chất khởi đầu có nhóm amino, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxyl dưới dạng phần tử thế, thì các nhóm này có thể được bảo vệ bằng một nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự. Trong trường hợp này, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần sau phản ứng. Các nhóm bảo vệ này có thể được đưa vào hoặc loại bỏ theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Về nhóm bảo vệ amin, có thể kể đến, ví dụ, nhóm formyl; nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm phenylcarbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm phenyloxycarbonyl, nhóm florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl và tương tự), nhóm C₇₋₁₀ aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl (Cbz) và tương tự), nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (ví dụ, benzyl và tương tự), nhóm trityl, nhóm phthaloyl, nhóm dithiasuccinoyl, nhóm N,N-dimetylamino metylen, mỗi nhóm tùy ý có (các) phần tử thế, và tương tự. Về (các) phần tử thế, ví dụ, nhóm phenyl, nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy

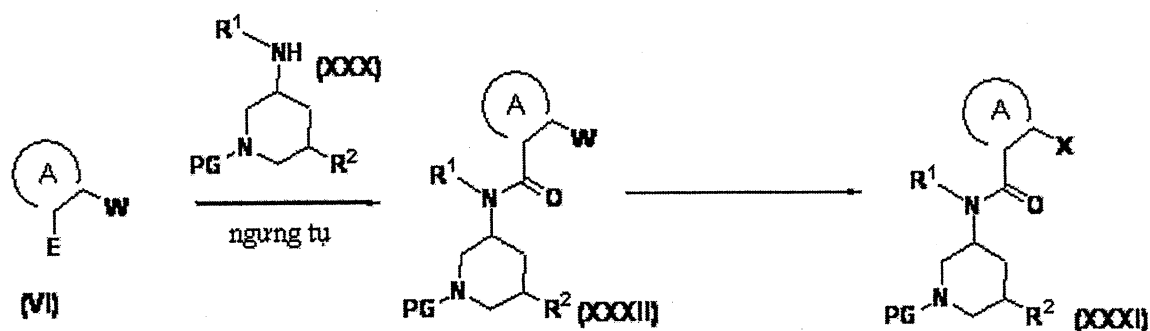
tùy ý được thế bởi (các) nguyên tử halogen (ví dụ, metoxy, etoxy, triflometoxy và tương tự), nhóm nitro và tương tự có thể được sử dụng. Số lượng các phần tử thế là từ 1 đến 3.

Về nhóm bảo vệ carboxyl, có thể kể đến, ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm alyl, nhóm benzyl, nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm trialkylsilyl, mỗi nhóm tùy ý có (các) phần tử thế, và tương tự. Về (các) phần tử thế, ví dụ, nguyên tử halogen, nhóm formyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bởi (các) nguyên tử halogen (ví dụ, metoxy, etoxy, triflometoxy và tương tự), nhóm nitro và tương tự có thể được sử dụng. Số lượng các phần tử thế là từ 1 đến 3.

Về nhóm bảo vệ hydroxy, có thể kể đến, ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{7-20} aralkyl (ví dụ, benzyl, trityl và tương tự), nhóm formyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C_{7-10} aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl và tương tự), nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm trialkylsilyl (ví dụ, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, diisopropylethylsilyl và tương tự), mỗi nhóm tùy ý có (các) phần tử thế, và tương tự. Về (các) phần tử thế, ví dụ, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl nhóm, nhóm C_{7-10} aralkyl (ví dụ, benzyl và tương tự), nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm nitro và tương tự có thể được sử dụng. Số lượng các phần tử thế là từ 1 đến 4.

Nếu hợp chất (I) được điều chế dưới dạng hợp chất tự do, thì nó có thể được chuyển hóa thành muối đích theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này, và nếu nó được điều chế dưới dạng muối, thì nó có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do hoặc một muối đích khác theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng 13



Hợp chất (XXXII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (VI) phản ứng với hợp chất (XXX).

Hợp chất (VI) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2002, vol. 67, trang 9276-9287 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

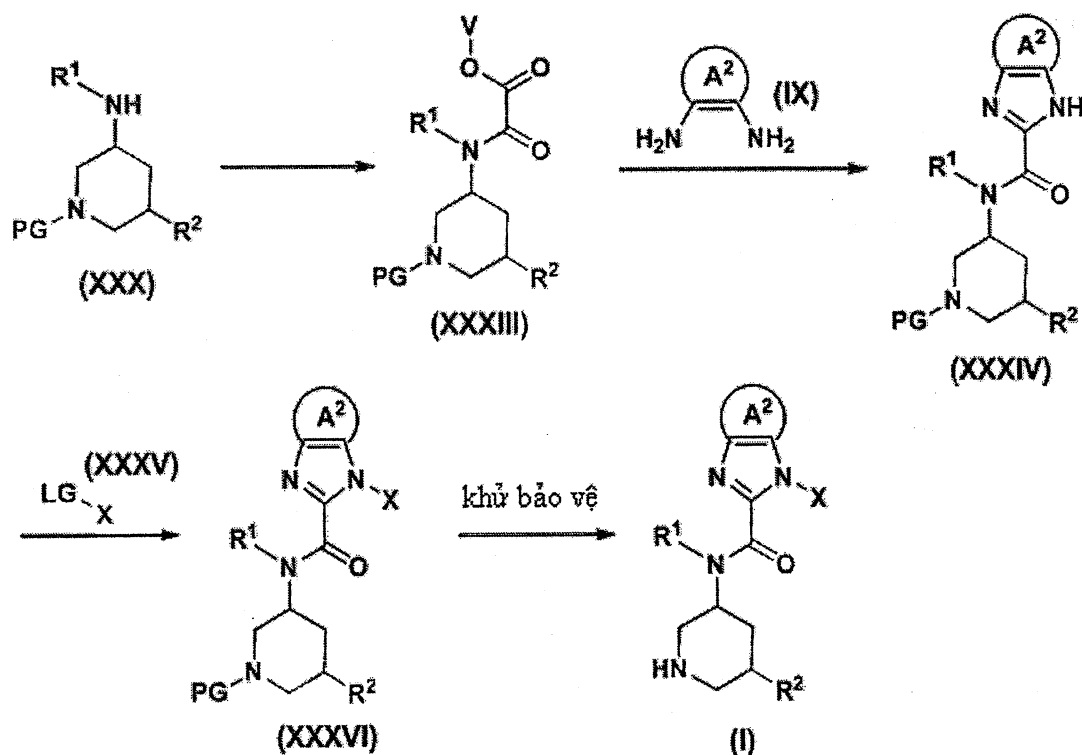
Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (VI) và hợp chất (XXX) có thể được thực hiện dưới các điều kiện được sử dụng cho quy trình điều chế hợp chất (V) nêu trên.

Hợp chất (XXXI) có thể được điều chế từ hợp chất (XXXII).

Phản ứng từ hợp chất (XXXII) đến hợp chất (XXXI) có thể được thực hiện theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2000, vol. 10, trang 957-961 hoặc Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 1996, vol. 39, trang 2856-2859 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXI) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 14



Phương pháp này có thể được sử dụng để điều chế hợp chất (I) trong đó vòng A là vòng imidazol dung hợp.

Hợp chất (XXXIII) có thể được điều chế từ hợp chất (XXX).

Hợp chất (XXXIII) có thể được điều chế sử dụng hợp chất (XXX) và theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Tetrahedron (Tetrahedron), 1993, vol. 49, trang 4015-4034 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (IX) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 1995, vol. 38, trang 4906-4916 hoặc Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), 2006, vol. 128, trang 8569-8574, hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry (Bio. Med. Chem.), 1998, vol. 6, trang 163-172 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXIV) có thể được điều chế từ hợp chất (XXXIII) và hợp chất (IX) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Chemical Society Perkin transaction 2 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2),

2001, trang 1817-1823 hoặc *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, trang 4638-4640, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXIV) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Nếu LG là nhóm rời chuyển có thể thế, thì hợp chất (XXXV) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2005003122 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Nếu LG là nhóm hydroxyl, thì hợp chất (XXXV) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2005003122 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXVI) có thể được điều chế từ hợp chất (XXXIV) và hợp chất (XXXV) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: EP1479676 hoặc *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, trang 4638-4640 hoặc *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 2819-2824, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXVI) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

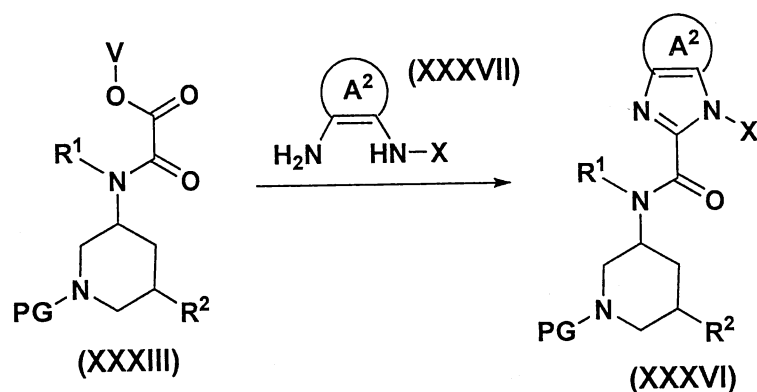
Hợp chất (I) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ N PG khỏi hợp chất (XXXVI). Trong mỗi trong số các phản ứng nêu trên, nếu hợp chất khởi đầu có nhóm amino, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxyl dưới dạng phần tử thế, thì các nhóm này có thể được bảo vệ bằng một nhóm bảo vệ thường được sử

dụng trong hóa học peptit và tương tự. Trong trường hợp này, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần sau phản ứng. Các nhóm bảo vệ này có thể được đưa vào hoặc loại bỏ theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) và tương tự.

Nếu X của hợp chất (I) là nguyên tử hydro, thì hợp chất này có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ N PG khỏi hợp chất (XXXIV). Trong mỗi trong số các phản ứng nêu trên, nếu hợp chất khởi đầu có nhóm amino, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxyl dưới dạng phần tử thế, thì các nhóm này có thể được bảo vệ bằng một nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự. Trong trường hợp này, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần sau phản ứng. Các nhóm bảo vệ này có thể được đưa vào hoặc loại bỏ theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999) và tương tự.

Nếu hợp chất (I) được điều chế dưới dạng hợp chất tự do, thì nó có thể được chuyển hóa thành muối đích theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này, và nếu nó được điều chế dưới dạng muối, thì nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc hoặc muối đích theo chính phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng 15



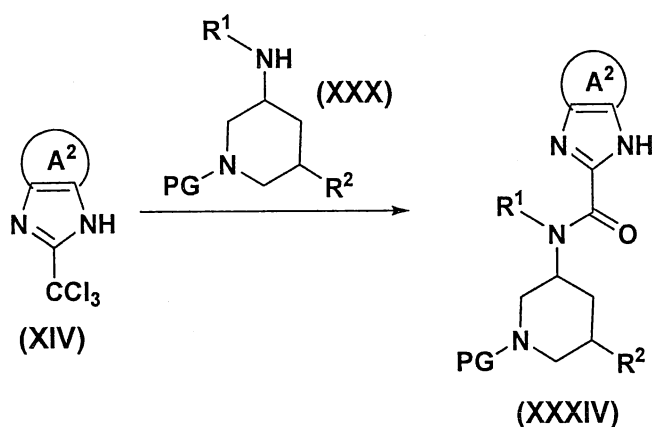
Hợp chất (XXXVI) cũng có thể được điều chế từ hợp chất (XXXIII) và hợp chất (XXXVII).

Hợp chất (XXXVII) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Heterocycles (Heterocycles), 1998, vol. 48, trang 1347-1364 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Phản ứng để tạo ra hợp chất (XXXVI) từ hợp chất chất (XXXIII) và hợp chất (XXXVII) có thể được thực hiện dưới các điều kiện được sử dụng cho quy trình điều chế hợp chất (XXXIV).

Hợp chất (XXXVI) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

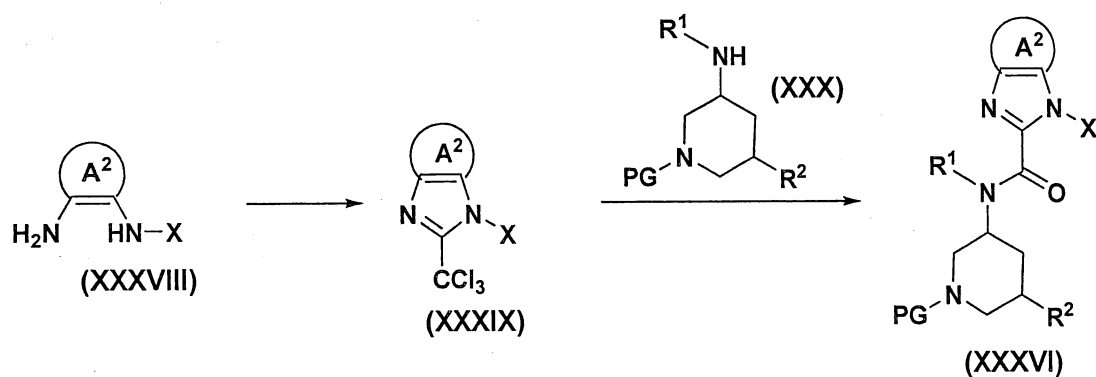
Phản ứng 16



Hợp chất (XXXIV) có thể được điều chế từ hợp chất (XIV) và hợp chất (XXX) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXIV) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 17

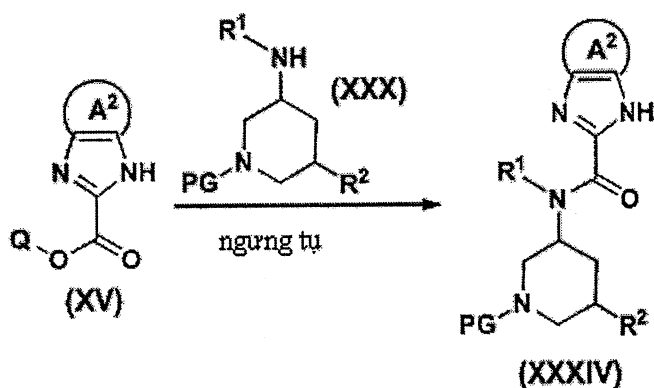


Hợp chất (XXXIX) có thể được điều chế sử dụng hợp chất (XXXVIII) và theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXVI) có thể được điều chế từ hợp chất (XXXIX) và hợp chất (XXX) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, vol. 48, trang 8289-8298 và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXVI) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 18



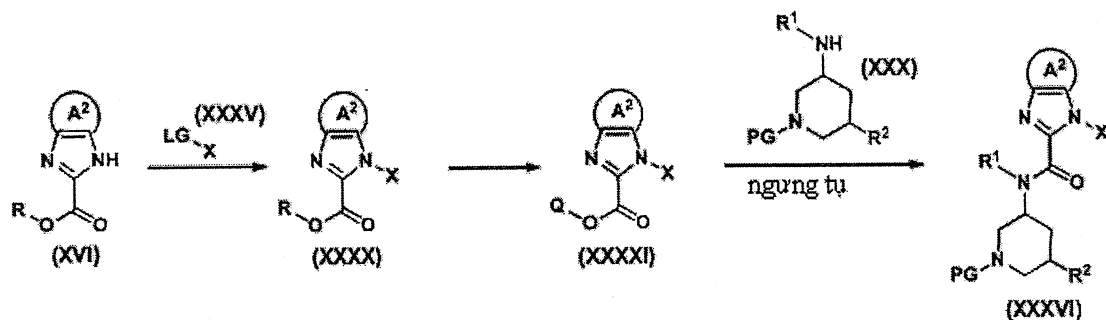
Hợp chất (XV) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài

liệu: Heterocycles, 2006, vol. 67, trang 769-775 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXIV) có thể được điều chế từ hợp chất (XV) và hợp chất (XXX) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 1863-1868, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXIV) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thế và tương tự, nếu muốn.

Phản ứng 19



Hợp chất (XVI) có thể là sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 2004, vol. 69, trang 2626-2629 và tương tự, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXX) có thể được điều chế từ hợp chất (XVI) và hợp chất (XXXV) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: EP1479676 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2006, vol. 16, trang 4638-4640 hoặc Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 2819-2824, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXXI) có thể được điều chế bằng phương pháp thủy phân đã

biết, ví dụ, thủy phân kiềm hoặc thủy phân axit.

Hợp chất (XXXVI) có thể được điều chế từ hợp chất (XXXXI) và hợp chất (XXX) theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 1997, vol. 7, trang 1863-1868, và tương tự hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (XXXVI) cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện tiếp phản ứng nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phản ứng đã biết bao gồm phản ứng thủy phân, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng vòng hóa, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng trao đổi thể và tương tự, nếu muốn.

Hợp chất (I) và hợp chất (II) có thể có thể được sử dụng dưới dạng tiền dược chất. Tiền dược chất của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) có nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) với một phản ứng do enzym, axit dạ dày, v.v. dưới các điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, mà là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) bằng cách oxy hóa, khử, thủy phân, v.v. nhờ enzym; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) bằng cách thủy phân, v.v. nhờ axit dạ dày, v.v..

Các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) bao gồm hợp chất trong đó nhóm amino của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) được axyl hóa, được alkyl hóa hoặc được phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất trong đó nhóm amino của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc tert-butyl hóa, và tương tự); hợp chất trong đó nhóm hydroxy của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) được axyl hóa, được alkyl hóa, được phosphoryl hóa hoặc bor hóa (ví dụ, hợp chất trong đó nhóm hydroxy của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminometylcarbonyl hóa, và tương tự); hợp chất trong đó nhóm carboxyl của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất trong đó nhóm carboxyl của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) được etyl este hóa,

phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimetylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phtalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyletyl este hóa hoặc metylamit hóa, và tương tự) và tương tự. Các hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất (I) theo chính các phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của hợp chất (I) và hợp chất (II) cũng có thể là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) dưới điều kiện sinh lý, như các hợp chất được mô tả trong tài liệu: IYAKUHN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, do HIROKAWA SHOTEN xuất bản (1990).

Nếu hợp chất (I) và hợp chất (II) có chất đồng phân như chất đồng phân quang, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí, chất đồng phân quay và tương tự, thì các chất đồng phân bất kỳ và hỗn hợp của chúng là được bao hàm trong hợp chất (I) hoặc hợp chất (II). Ví dụ, nếu hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) có chất đồng phân quang, chất đồng phân quang được phân giải từ một chất triệt quang cũng được bao hàm trong hợp chất (I) và hợp chất (II). Chất đồng phân như vậy có thể thu được dưới dạng sản phẩm riêng lẻ theo phương pháp tổng hợp, phương pháp phân tách (ví dụ, cô, chiết dung môi, sắc ký cột, tái kết tinh, v.v.), phương pháp phân giải quang (ví dụ, tái kết tinh phân đoạn, phương pháp cột bất đối, phương pháp đồng phân phi đối quang, v.v.) và tương tự đã biết.

Hợp chất (I) và hợp chất (II) có thể là tinh thể, và cả tinh thể riêng lẻ hoặc hỗn hợp tinh thể được bao hàm trong hợp chất (I) và hợp chất (II). Các tinh thể có thể được điều chế bằng cách kết tinh theo chính các phương pháp kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) và hợp chất (II) có thể là một solvat (ví dụ, hydrat, v.v.) hoặc không phải solvat (ví dụ, không phải hydrat, v.v.), cả hai loại này đều được bao hàm trong hợp chất (I) và hợp chất (II).

Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I và tương tự) và tương tự là cũng được bao hàm trong hợp chất (I) và hợp chất (II).

Hợp chất được chuyển hóa đotori trong đó ^1H được chuyển hóa thành $^2\text{H(D)}$ là cũng được bao hàm trong hợp chất (I) và hợp chất (II).

Hợp chất (I) hoặc hợp chất (II), hoặc các muối của chúng (sau đây, đôi khi được gọi tắt là hợp chất của sáng chế) hoặc tiền dược chất của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) hoặc muối của nó, có hoạt tính ức chế renin vượt trội. Chúng có độc tính thấp (ví dụ, độc tính cấp tính, độc tính mạn tính, độc tính di truyền, độc tính tái sinh, độc tính tim mạch, tương tác thuốc, độc tính sinh ung thư, v.v.) và độ hòa tan trong nước cao, và là tuyệt vời về phương diện tính ổn định, dược động học (độ hấp phụ, độ phân bố, chuyển hóa, bài tiết, v.v.) và hiệu lực, do đó là hữu ích làm thuốc.

Hợp chất của sáng chế hoạt động như thuốc ức chế renin ở động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, gia súc, cừu, khỉ, người, v.v.), và hữu ích làm thuốc ức chế hệ RA thông qua việc ức chế sinh tổng hợp Angiotensin II, và hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh do hệ RA gây ra.

Các ví dụ về các bệnh như vậy bao gồm chứng tăng huyết áp (ví dụ, chứng tăng huyết áp vô căn, chứng tăng huyết áp mạch máu ở thận, chứng tăng huyết áp ở nhu mô của thận, chứng tăng aldosteron chủ yếu, hội chứng Cushing, v.v.), chứng bất thường của nhịp ngày đêm huyết áp, các bệnh tim (ví dụ, tim to, suy năng tim cấp tính, suy năng tim mạn tính bao gồm suy năng tim sung huyết, suy năng giãn nở, bệnh cơ tim, chứng đau thắt ngực, viêm cơ tim, chứng rung tâm nhĩ, chứng loạn nhịp tim, chứng tim đập nhanh, nhồi máu cơ tim, v.v.), các chứng rối loạn mạch não (ví dụ, chứng rối loạn mạch não không có triệu chứng, chứng thiếu máu cục bộ ở não tạm thời, chứng sa sút trí tuệ ở não, bệnh não do tăng huyết áp, chứng nhồi máu não, v.v.), chứng phù não, rối loạn tuần hoàn máu lên não, tái phát và di chứng của các rối loạn về mạch não (ví dụ, triệu chứng rối loạn thần kinh, triệu chứng tâm thần, triệu chứng chủ quan, rối loạn trong sinh hoạt hàng ngày, v.v.), rối loạn tuần hoàn ngoại vi do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ ở cơ tim, thiếu năng tĩnh mạch, sự tiến triển thành chứng suy tim sau chứng nhồi máu cơ tim, các bệnh về thận (ví dụ, viêm thận, viêm thận tiểu cầu, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh suy thận, hội chứng thận hư, bệnh lý mạch huyết khối, biến chứng của lọc máu, hoặc bệnh suy gan bao gồm bệnh thận do chiếu bức xạ, v.v.), chứng xơ vữa động mạch bao gồm chứng vữa xơ động mạch (ví dụ, chứng phình mạch, chứng xơ cứng động mạch hình vành, chứng xơ cứng động mạch não, chứng xơ cứng mạch ngoại vi, v.v.), chứng phình mạch hoặc tắc mạch và các tổn thương cơ quan sau khi can thiệp (ví dụ, chỉnh hình mạch vành xuyên nòng qua da, đặt stent, soi mạch hình

vành, siêu âm trong mạch, liệu pháp tan huyết khối, v.v.), tái tắc mạch và tái phát hẹp van tim sau thay tim, chứng tăng hồng cầu, chứng tăng huyết áp, hoặc bệnh suy gan và chứng phình mạch sau cấy ghép, sự thải loại sau cấy ghép, các bệnh về mắt (ví dụ, bệnh glôcôm, chứng tăng nhãn áp, v.v.), chứng huyết khối, rối loạn đa chức năng, chứng loạn chức năng màng trong, chứng ù tai do tăng huyết áp, các bệnh tim mạch khác (ví dụ, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, rối loạn tắc nghẽn tuần hoàn ngoại vi, viêm mạch xơ cứng động mạch, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn, rối loạn tuần hoàn do thiếu máu não cục bộ, bệnh Raynaud, bệnh Berger, v.v.), các rối loạn chuyển hóa và/hoặc dinh dưỡng (ví dụ, các bệnh tiểu đường, dung nạp glucoza kém, kháng insulin, tăng insulin huyết, bệnh thận do tiểu đường, bệnh vông mạc do tiểu đường, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh béo phì, chứng tăng lipid huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng axit uric huyết, chứng tăng kali huyết, chứng tăng natri huyết, v.v.), hội chứng chuyển hóa, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis - NASH), bệnh lý gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD), bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh đa xơ cứng, bệnh xơ cứng teo cơ, bệnh não do AIDS, v.v.), các rối loạn hệ thần kinh trung ương (ví dụ, các tổn thương như chứng xuất huyết não và chứng nhồi máu não, và di chứng và biến chứng của chúng, chấn thương đầu, chấn thương xương sống, chứng phù não, suy giảm chức năng giác quan, rối loạn chức năng giác quan, rối loạn hệ thần kinh tự quản, suy giảm chức năng hệ thần kinh tự quản, v.v.), chứng mất trí, chứng đau nửa đầu, mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, chứng quên, triệu chứng lo âu, triệu chứng giảm trương lực, trạng thái tinh thần bất an, rối loạn giấc ngủ, bệnh mất ngủ, các bệnh tâm thần (ví dụ, bệnh trầm cảm, chứng động kinh, chứng nghiện rượu, v.v.), các bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm khớp như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm tủy dạng thấp, viêm màng xương, v.v.; viêm sau phẫu thuật hoặc chấn thương; giảm sưng tấy; viêm họng; viêm bọt đá; viêm phổi; viêm da dị ứng; các bệnh đường ruột do viêm như bệnh Crohn, viêm loét ruột kết, v.v.; viêm màng não; các bệnh viêm mắt; các bệnh viêm phổi như viêm phổi, bệnh bụi phổi, bệnh sarcoid ở phổi, bệnh lao phổi, v.v.), các bệnh dị ứng (ví dụ, viêm mũi dị ứng, viêm màng kết, dị ứng dạ dày-ruột, dị ứng phấn hoa, phản vệ, v.v.), bệnh nghẽn phổi mạn tính, viêm phổi mở kẽ, viêm phổi do nấm pneumocystis carinii, các bệnh chất tạo keo (ví

dụ, luput ban đỏ toàn thân, bệnh cứng bì, viêm đa động mạch, v.v.), các bệnh viêm gan (ví dụ, các bệnh viêm gan bao gồm viêm gan mạn tính, bệnh xơ gan, v.v.), chứng tăng huyết áp kịch phát, các rối loạn hệ tiêu hóa (ví dụ, viêm dạ dày, loét dạ dày, ung thư dạ dày, rối loạn dạ dày sau phẫu thuật, chứng khó tiêu, loét thực quản, viêm tụy, polip ruột kết, bệnh sỏi mật, bệnh trĩ, chứng thoát vị thực quản và dạ dày do giãn tĩnh mạch, v.v.), các bệnh về máu và/hoặc myelopoietic (ví dụ, tăng hồng cầu thứ phát, ban xuất huyết mạch, thiếu máu tan huyết tự miễn dịch, hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch, đa tủy sống, v.v.), các bệnh về xương (ví dụ, giãn xương, xương dễ gãy, chứng loãng xương, chứng nhuyễn xương, bệnh xương Trangt, viêm cột sống do xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, suy giảm chức năng mô khớp và bệnh tương tự do viêm xương khớp đầu gối mạn tính gây ra và các bệnh tương tự với các bệnh này), u rắn, các khối u (ví dụ, u ác tính, u lympho ác tính, ung thư các cơ quan tiêu hóa (ví dụ, dạ dày, ruột, v.v.), v.v.), ung thư và suy mòn sau ung thư, ung thư di căn, bệnh nội tiết (ví dụ, bệnh Addison, u tế bào ưa crom, v.v.), các bệnh về cơ quan tiết niệu và/hoặc các bệnh sinh dục nam (ví dụ, viêm bàng đái, phình tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh lây nhiễm qua đường tình dục, v.v.), các rối loạn ở nữ giới (ví dụ, rối loạn mãn kinh, hiện tượng nghén, bệnh lạc nội mạc tử cung, u cơ tử cung, bệnh ở buồng trứng, bệnh ở vú, bệnh lây nhiễm qua đường tình dục, v.v.), bệnh liên quan tới các yếu tố môi trường và nghề nghiệp (ví dụ, bệnh do phóng xạ, bệnh do tia cực tím, chàm tia hồng ngoại hoặc chàm laze, bệnh chóng mặt ở độ cao, v.v.), các bệnh về hô hấp (ví dụ, hội chứng cảm lạnh, viêm phổi, bệnh hen, chứng tăng huyết áp ảnh hưởng tới phổi, chứng huyết khối ở trong phổi và chứng tắc mạch phổi, v.v.), các bệnh lây nhiễm (ví dụ, các bệnh lây nhiễm virút có virut cự bào, virút cúm, virút gây mụn rộp, v.v., bệnh rickettsiosis, bệnh nhiễm vi khuẩn, v.v.), ngộ độc máu (ví dụ, chứng nhiễm trùng, sốc do nhiễm khuẩn, sốc do nội độc tố, chứng nhiễm trùng gram âm, hội chứng sốc do độc tố, v.v.), các bệnh về tai mũi họng (ví dụ, hội chứng Meniere, chứng ù tai, chứng loạn vị giác, chứng chóng mặt, chứng mất thăng bằng, chứng khó nuốt, v.v.), các bệnh về da (ví dụ, sẹo trâu, u mạch máu, bệnh vẩy nến, v.v.), bệnh về mắt (ví dụ, bệnh đục nhân mắt, bệnh tăng nhãn áp, v.v.), chứng giảm huyết áp trong khi lọc máu, bệnh nhược cơ năng, các bệnh cơ thể nói chung như hội chứng mệt mỏi mạn tính và bệnh tương tự.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị chứng tăng huyết áp hiện hành như chất ức chế ACE (captopril, enalapril maleat, alacepril, delapril hydroclorua, imidapril hydroclorua, quinapril hydroclorua, cilazapril, temocapril hydroclorua, trandolapril, benazepril hydroclorua, perindopril, lisinopril, v.v.), ARB (losartan kali, candesartan cilexetil, valsartan, TAK-536, TAK-491, TAK-591, irbesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan medoxomil, v.v.), chất đối kháng thụ thể aldosteron (spironolacton, eplerenon, v.v.), chất ức chế kênh ion Canxi (verapamil hydroclorua, diltiazem hydroclorua, nifedipin, amlodipin besilat, azelnidipin, aranidipin, efonidipin hydroclorua, cilnidipin, nicardipin hydroclorua, nisoldipin, nitrendipin, nilvadipin, barnidipin hydroclorua, felodipin, benidipin hydroclorua, manidipin hydroclorua, v.v.), thuốc lợi tiểu (trichlormethiazit, hydroclorothiazit, benzyhydroclorothiazit, indapamit, tripamit, meticrane mefrusit, furosemit, triamteren clothalidon, v.v.), chất chẹn β (propranolol hydroclorua, atenolol, metoprolol tartrat bisoprolol fumarat v.v.), chất chẹn α, β (carvedilol, v.v.), và tương tự.

Hơn nữa, hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc chống đông máu như heparin natri, heparin canxi, warfarin canxi (Warfarin), chất ức chế yếu tố đông máu Xa, thuốc có chức năng sửa chữa cân bằng trong hệ thống đông tụ-hủy fibrin, chất ức chế thrombin dùng đường miệng (aragatroban, dabigatran, v.v.), thuốc tan cục huyết (tPA, urokinaza, v.v.), thuốc hủy tiểu cầu [aspirin, sulfipyrazon (Anturan), dipyridamol (Persantin), ticlopidin hydroclorua (Panaldin), clopidogrel, xilostazol (Pletal), chất đối kháng GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, v.v.)], và tương tự. Ngoài ra, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với thuốc làm giảm lipid hoặc thuốc làm giảm cholesterol. Các ví dụ về chúng bao gồm chất ức chế squalen synthaza (lapaquistat axetat, v.v.), các thuốc fibrat (clofibrat, benzafibrat, gemfibrozil, v.v.), axit nicotinic, các dẫn xuất và các đồng đẳng của nó (acipimox, probucol, v.v.), chất dẻo gắn kết axit mật (colestyramin, colestipol, v.v.), axit béo omega-3 không có khả năng sinh cholesterol (EPA (axit eicosapentaenoic), DHA (axit docosahexaenoic), hoặc hỗn hợp của chúng, v.v.), hợp chất ức chế mức hấp thụ cholesterol (sitosterol, neomyxin, v.v.), và chất ức chế squalen epoxidaza (NB-598 và các đồng đẳng của nó, v.v.). Hơn nữa, các thành phần tổ hợp khác là oxidosqualen-lanosterol xyclaza, ví dụ, dẫn xuất decalin, dẫn

xuất azadecalin, dẫn xuất indan và tương tự. Cũng có thể kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza (3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A reductaza) (atorvastatin canxi hydrat, pravastatin natri, simvastatin, itavastatin, lovastatin, fluvastatin, v.v.).

Hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với thuốc chữa bệnh tiểu đường hoặc thuốc chữa các biến chứng tiểu đường. Ví dụ, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chế phẩm insulin, thuốc cải thiện giảm giác insulin [pioglitazon hydroclorua, rosiglitazon, v.v.], chất ức chế α -glucosidaza [vogliboza, acarboza, miglitol, emiglitat, v.v.], biguanit [phenformin, metformin, buformin, v.v.], chất kích thích bài tiết insulin [tolbutamit, glibenclamit, gliclazit, nateglinit, mitiglinit, glimepirit, v.v.], chất ức chế dipeptidylpeptidaza IV [Alogliptin benzoat, Vidagliptin (LAF237), P32/98, Saxagliptin (BMS-477118), v.v.], chất kích thích bài tiết insulin nhạy glucoza (TAK-875, v.v.), chủ vận GPR40, chất hoạt hóa GK, chất ức chế SGLT (dapagliflozin, remogliflozin, v.v.), Kinedak, Penfill, Humulin, Euglucon, Glimicron, Daonil, Novolin, Monotard, Glucobay, Dimelin, Rastinon, Bacilcon, Deamelin S, họ Iszilin, hoặc tương tự.

Ngoài ra, hợp chất cũng có thể được sử dụng cùng với các thành phần chữa bệnh khác, bao gồm thuốc chữa bệnh xương, thuốc bảo vệ cơ tim, thuốc chữa bệnh động mạch vành, thuốc chữa bệnh suy tim mạn tính, thuốc làm giảm hoạt động của tuyến giáp, thuốc chữa hội chứng thận hư, thuốc chữa bệnh suy thận mạn tính, thuốc chữa bệnh phụ khoa, thuốc chống lây nhiễm, hoặc tương tự.

Cách sử dụng có thể được thực hiện bằng (1) sử dụng chế phẩm duy nhất thu được bằng cách đồng thời điều chế hợp chất của sáng chế và thuốc tổ hợp, (2) sử dụng đồng thời thông qua các sử dụng giống nhau cho hai chế phẩm thu được bằng cách điều chế riêng biệt hợp chất của sáng chế và thuốc tổ hợp, (3) sử dụng với khoảng thời gian gián đoạn thông qua cách sử dụng giống nhau của hai chế phẩm thu được bằng cách điều chế riêng biệt hợp chất của sáng chế và thuốc tổ hợp, (4) sử dụng đồng thời thông qua các cách sử dụng khác nhau của hai chế phẩm thu được bằng cách điều chế riêng biệt hợp chất của sáng chế và thuốc tổ hợp, (5) sử dụng với khoảng thời gian gián đoạn thông qua các cách sử dụng khác nhau của hai chế phẩm thu được bằng cách điều chế riêng biệt hợp chất của sáng chế và

thuốc tổ hợp (ví dụ, sử dụng theo thứ tự hợp chất của sáng chế và sau đó thuốc tổ hợp, hoặc sử dụng theo thứ tự ngược lại), hoặc tương tự. Lượng thuốc tổ hợp cần được sử dụng có thể được chọn lọc phù hợp theo liều lượng được sử dụng lâm sàng. Tỷ lệ trộn của hợp chất của sáng chế và thuốc tổ hợp có thể được chọn phù hợp theo đối tượng sử dụng, cách sử dụng, bệnh cần được điều trị, các triệu chứng, tổ hợp, và tương tự.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với, ví dụ, liệu pháp gen bao gồm VEGF, TNF α hoặc tương tự, hoặc các phương pháp điều trị bao gồm các thuốc kháng thể khác nhau hoặc thuốc tương tự.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng an toàn một cách riêng lẻ, hoặc theo các phương pháp thông thường (ví dụ, các phương pháp được mô tả trong Dược Điển Nhật Bản, v.v.), dưới dạng dược phẩm được trộn với các chất mang dược dụng, ví dụ, viên nén (bao gồm viên nén được phủ đường và viên nén được phủ màng), màng, bột, hạt nhỏ, viên nang, chất lỏng, nhũ tương, huyền phù, chế phẩm tiêm, thuốc súng, chế phẩm giải phóng bền vững, miếng đắp và tương tự, hoặc qua đường miệng hoặc qua đường ngoài da (ví dụ, sử dụng qua đường cục bộ, trực tràng, tĩnh mạch, v.v.).

Dạng liều lượng của dược phẩm nêu trên có thể được lấy làm ví dụ là các chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén (bao gồm viên nén dưới lưỡi và viên nén gây rã trong miệng), màng (bao gồm màng gây rã trong miệng), viên nang (bao gồm viên nang mềm và vi nang), hạt nhỏ, bột, viên thuốc dẹt, xi-rô, nhũ tương, huyền phù và tương tự; và các chế phẩm ngoài ruột như chế phẩm có thể tiêm (ví dụ, chế phẩm tiêm dưới da, chế phẩm tiêm trong tĩnh mạch, chế phẩm tiêm trong cơ, chế phẩm tiêm trong bụng, truyền nhỏ giọt), chế phẩm ngoài da (ví dụ, chế phẩm tiêm dưới da, thuốc mỡ), thuốc đạn (ví dụ, thuốc đạn đặt vào trực tràng, thuốc đạn đặt vào âm đạo), viên tròn, chế phẩm dùng qua mũi, chế phẩm dùng qua phổi (chế phẩm hít), thuốc nhỏ mắt và tương tự.

Các chế phẩm này có thể là các chế phẩm giải phóng có kiểm soát như chế phẩm giải phóng nhanh, chế phẩm giải phóng kéo dài và tương tự (ví dụ, vi nang giải phóng kéo dài).

Hàm lượng của hợp chất của sáng chế trong dược phẩm nằm trong khoảng

từ 0,01 đến 100% trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Lượng sử dụng của hợp chất của sáng chế có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh của đối tượng hoặc tương tự; tuy nhiên, đối với việc sử dụng qua đường miệng cho người lớn dưới dạng thuốc chữa chứng tăng huyết áp, lượng sử dụng nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 2mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,001 đến 1mg/kg trọng lượng cơ thể, và tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,5mg/kg trọng lượng cơ thể, theo hợp chất (I) hoặc (II), thành phần hoạt tính, có thể là từ một lần đến vài lần mỗi ngày.

Chất mang được dụng nêu trên có thể được lấy làm ví dụ là các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau mà thường được sử dụng làm các nguyên liệu điều chế, ví dụ, tá dược, chất làm trượt, chất gắn kết và chất gây rã cho các chế phẩm dạng rắn; hoặc dung môi, chất trợ tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất tạo êm và tương tự cho các chế phẩm dạng lỏng. Ngoài ra, nếu cần, các chất phụ gia như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất nhuộm màu, chất tạo ngọt, chất hấp phụ, chất tạo ẩm và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, đường trắng, D-manitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh, axit silixic khan nhẹ và tương tự.

Các ví dụ về chất làm trượt bao gồm magie stearat, canxi stearat, đá tan, silic dioxit dạng keo và tương tự.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm xenluloza kết tinh, đường trắng, D-manitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri và tương tự.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza canxi, carboxymetyltinh bột natri, L-hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước để tiêm, rượu, propylen glycol, Macrogol, dầu hạt vừng, dầu ngô, dầu ô liu và tương tự.

Các ví dụ về chất làm hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-manitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri

carbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lexitin, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, glyxerin monostearat và tương tự; các polyme thấm nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin, D-manitol và tương tự.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm như các phosphat, axetat, carbonat, xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất làm êm bao gồm rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các este của axit parahydroxybenzoic, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenetyl, axit dehydro axetic, axit sorbic và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm các sulfit, axit ascorbic, α -tocopherol và tương tự.

Các ví dụ về chất nhuộm màu bao gồm các thuốc nhuộm nhựa than đá thực phẩm tan trong nước (ví dụ, các thuốc nhuộm thực phẩm như màu đỏ thực phẩm số 2 và số 3, màu vàng thực phẩm số 4 và số 5, màu xanh thực phẩm số 1 và số 2, và tương tự), các thuốc nhuộm màu đỏ tía tan trong nước (ví dụ, các muối nhôm của các thuốc nhuộm nhựa than đá thực phẩm tan trong nước nêu trên), các thuốc nhuộm tự nhiên (ví dụ, β -caroten, clorophyl, oxit sắt đỏ) và tương tự.

Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm sacarin natri, dikali glyxyrhizinat, aspartam, stevia và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết với sự tham khảo các ví dụ tham chiếu, các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, mà không gây giới hạn đối với sáng chế. Trong số các chất tổng hợp ban đầu được sử dụng trong các ví dụ tham chiếu và các ví dụ, các phương pháp điều chế các hợp chất đã biết được bỏ qua.

“Nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ tham chiếu và các ví dụ dưới đây là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến khoảng 35°C, và “%” là % trọng lượng trừ phi được quy định khác. Với điều kiện, hiệu suất là % mol/mol.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ được đo bằng phổ kế Varian MERCURY 300 (300 MHz) hoặc phổ kế BRUKER ADVANCE 300 (300 MHz) sử dụng tetrametylsilan làm nội chuẩn. Tất cả các giá trị δ được thể hiện theo đơn vị ppm.

Phổ LC/MS được đo dưới các điều kiện sau đây (điều kiện 1 hoặc 2).

Điều kiện 1: Thiết bị: Agilent 1100 HPLC (máy lấy mẫu tự động Gilson 215)/Waters ZQ, hoặc Waters 2795/ZQ

Cột: CapcellPak C18UG120 (1,5mmID $\times$ 35mmL, S-3 μm), do Shiseido Co., Ltd. sản xuất

Dung môi: dung dịch A (nước chứa 0,05% axit trifloaxetic), dung dịch B (nước chứa 0,04% axit trifloaxetic)

Chu trình gradien: 0,00 phút (A/B=90/10), 2,00 phút (A/B=5/95), 2,75 phút (A/B=5/95), 2,76 phút (A/B=90/10), 3,45 phút (A/B=90/10)

Tốc độ dòng: 0,5ml/phút

Dò: UV (220nm)

Phổ khối: phương pháp phun điện tử (ESI)

Điều kiện 2: thiết bị đo: hệ LC-MS, Waters Corporation

Phần HPLC: HP1100, Agilent Technologies, Inc.

Phần MS: Micromass ZMD

Các điều kiện HPLC

Cột: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm , 1,5 x 35mm (Shiseido Co., Ltd.)

Dung môi: Dung dịch A; nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, Dung dịch B; axetonitril chứa 0,04% axit trifloaxetic

Chu trình gradien: 0,00 phút (dung dịch A/dung dịch B=90/10), 2,00 phút (dung dịch A/dung dịch B=5/95), 2,75 phút (dung dịch A/dung dịch B=5/95), 2,76 phút (dung dịch A/dung dịch B=90/10), 3,60 phút (dung dịch A/dung dịch B=90/10)

B=90/10)

Thể tích tiêm: 2 μ L, tốc độ dòng: 0,5ml/phút,

Phương pháp dò: UV 220nm

Các điều kiện MS

Phương pháp ion hóa: ESI

Đối với HPLC điều chế pha ngược, hệ Gilson Inc. UniPoint System được trang bị cột YMC CombiPrep ODS-A (20 mmID $\times$ 50 mmL, S-5 μ m) được sử dụng, và quá trình giải hấp được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn hợp nước-axetonitril chứa 0,1% axit trifloaxetic (theo tỷ lệ 10:90 - 100:0) ở tốc độ dòng 25ml/phút. Theo cách khác, HPLC điều chế pha ngược được thực hiện dưới các điều kiện sau.

Thiết bị: Gilson Inc., hệ tinh chế hiệu suất cao (High Throughput Purification System)

Cột: YMC Combi Prep Hydro Sphere S-5 μ m, 19 $\times$ 50 mm

Dung môi: dung dịch A; nước chứa 0,1% axit trifloaxetic, dung dịch B; axetonitril chứa 0,1% axit trifloaxetic

Chu trình gradien: 0,00 phút (dung dịch A/dung dịch B=95/5), 1,00 phút (dung dịch A/dung dịch B=95/5), 5,20 phút (dung dịch A/dung dịch B=5/95), 6,40 phút (dung dịch A/dung dịch B=5/95), 6,50 phút (dung dịch A/dung dịch B=95/5), 6,60 phút (dung dịch A/dung dịch B=95/5)

Tốc độ dòng: 20ml/phút, phương pháp dò: UV 220nm

Thiết bị phản ứng vi sóng được sử dụng là Discover của CEM.

Các ký hiệu khác được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như sau.

s: vạch đơn, d: vạch đôi, t: vạch ba, q: vạch bốn, dd: hai vạch đôi, dt: hai vạch ba, td: ba vạch đôi, dq: hai vạch bốn, tq: ba vạch bốn, ddd: hai vạch đôi kép, m: vạch bội, br: rộng, quin: vạch năm.

DMF: N,N-dimetylformamit, DMA: N,N-dimetylaxetamit, DMSO: dimetyl sulfoxit, THF: tetrahydrofuran.

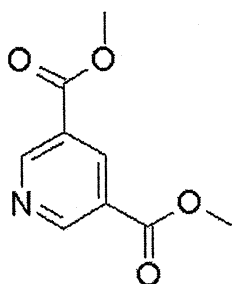
HOBt: 1-hydroxybenzotriazol monohydrat, WSC· HCl: 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]carbodiimit hydroclorua.

TFA: axit trifloaxetic.

MSA: axit metansulfonic, DIEA: N-etyldiisopropylamin, M: nồng độ mol.

Ví dụ tham chiếu 1

Dimetyl pyridin-3,5-dicarboxylat

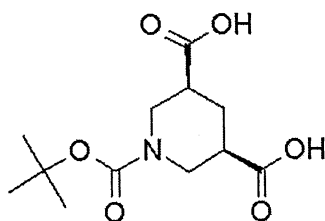


Axit pyridin-3,5-dicarboxylic (25,5g) được tạo huyền phù trong metanol (184ml), và thionyl clorua (33,8ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, và hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp chứa nước được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydroxit 8M, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (27,9g) dưới dạng bột.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,00 (6H, s), 8,88 (1H, t), 9,37 (2H, d).

Ví dụ tham chiếu 2

Axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3,5-dicarboxylic



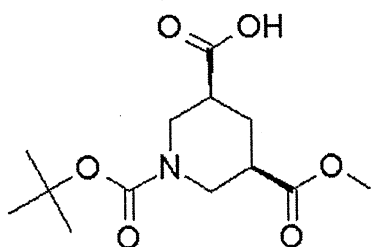
Dimetyl pyridin-3,5-dicarboxylat (62,8g) được hòa tan trong axit axetic (300ml), 5% rodi-cacbon (6g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy dưới

khí quyển hydro (5atm) ở 50°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất xúc tác rodi được lọc ra, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (300ml), và triethylamin (180ml) và di-tert-butyl bicarbonat (105g) được bổ sung vào một cách liên tục dưới điều kiện làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước, và hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 3 bằng axit clohydric 6M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chiết chứa etyl axetat được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (300ml), và dung dịch nước natri hydroxit 8N (161ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, và metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cô được pha loãng với dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa (100ml) và được rửa hai lần bằng dietyl ete. Lớp nước bazơ được axit hóa (độ pH = 3) bằng axit clohydric 6M. Bột kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và được làm khô trong không khí để thu được sản phẩm đích (80,5g) dưới dạng bột.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,34-1,43 (9H, m), 1,48 (1H, m), 2,15-2,42 (3H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 4,13 (2H, d).

Ví dụ tham chiếu 3

Axit (3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(metoxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic



Axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3,5-dicarboxylic (113g)

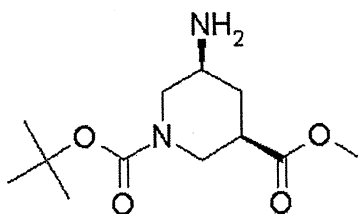
được tạo huyền phù trong anhydrit axetic (1000ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 3 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Toluene (100ml) được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Toluene (100ml) lại được bổ sung vào và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phản ứng tương tự được lặp lại hai lần để thu được phần cặn (209g). Phần cặn thu được (51g)

và quinidin (71g) được hòa tan trong THF (900ml), và hỗn hợp này được làm lạnh xuống -40°C . Dung dịch chứa metanol (81ml) trong THF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 30 phút, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. THF (khoảng 700ml) được làm bay hơi dưới áp suất giảm, etyl axetat được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng axit clohydric 2N. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa liên tục bằng axit clohydric 2N và nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm. Phản ứng tương tự được lặp lại 3 lần và phần cặn thu được (216g) được tạo huyền phù trong etanol (835ml). (R)-(+)-1-phenyletylamin (91g) được bổ sung vào và được hòa tan bằng cách gia nhiệt hỗn hợp này đến 70°C . Dung dịch etanol nóng được lọc một cách nhanh chóng, và chất lọc vẫn được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Các tinh thể không màu kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa liên tục bằng etyl axetat-hexan và hexan, và được làm khô trong không khí. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong nước, dung dịch kali hydro sulfat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và được cô đến khô để thu được sản phẩm đích (148g) dưới dạng một chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,39 (9H, s), 1,52 (1H, q), 2,18-2,54 (3H, m), 2,55-2,78 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,03-4,23 (2H, m), 12,51 (1H, br s).

Ví dụ tham chiếu 4

1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-aminopiperidin-1,3-dicarboxylat



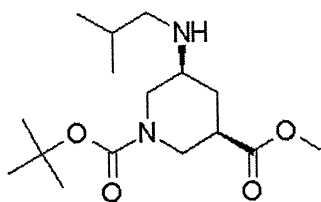
Axit (3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(metoxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic (2,83g) được tạo huyền phù trong toluen (36ml), diphenylphosphoryl azit (2,60ml) và trietylamin (1,70ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rượu benzyl (1,53ml) và trietylamin (7,00ml) được bổ sung vào và hỗn hợp

này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, và dung dịch này được rửa bằng nước, axit clohydric 0,5M, và nước muối bão hòa theo trình tự này, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được đem đi sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:3 đến 3:1) được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol (60ml), 10% paladi cacbon (50% trong nước) (150mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy dưới áp suất hydro (5 nguyên tử) ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 5 giờ. Chất xúc tác được lọc ra, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (1,83g) dưới dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,22-1,43 (4H, m), 1,46 (9H, s), 2,27-2,79 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,13 (2H, br s).

Ví dụ tham chiếu 5

1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[(2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat



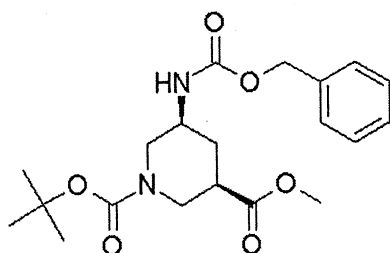
1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-aminopiperidin-1,3-dicarboxylat (1,83g), isobutyraldehyt (0,78ml) và axit axetic (0,49ml) được hòa tan trong metanol (50ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxibohydrat (3,80g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, chất cô được bazơ hóa bằng nước natri bicarbonat, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1) - etyl axetat 100% - etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 9:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (1,42g) dưới dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,90 (6H, d), 1,22-1,38 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,69 (1H, dt), 2,23-2,39 (2H, m), 2,44-2,59 (1H, m), 2,47 (2H, d), 2,74 (1H, br s), 3,69 (3H,

s), 4,18-4,34 (2H, m).

Ví dụ tham chiếu 6

1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]piperidin-1,3-dicarboxylat

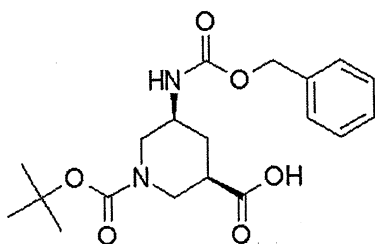


Axit (3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(metoxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic (2,83g) được tạo huyền phù trong toluen (36ml), diphenylphosphoryl azit (2,60ml) và triethylamin (1,70ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rượu benzyt (1,53ml) và triethylamin (7,00ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước, axit clohydric 0,5M và nước muối bão hòa theo trình tự này, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:3 đến 3:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (2,79g) dưới dạng dầu.

MS (ESI+, m/e) 393 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 7

Axit (3R,5S)-5-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic

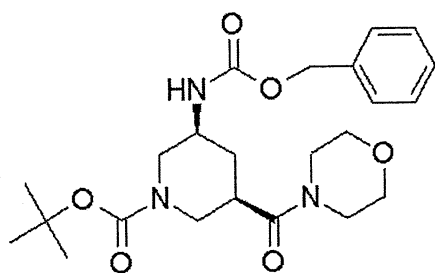


Dung dịch (700ml) chứa 1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]piperidin-1,3-dicarboxylat (115g) trong metanol được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (350ml) dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm đến còn khoảng 1/3 thể tích, và dung dịch nước còn lại được rửa bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1, 600ml). Lớp nước được trung hòa bằng axit clohydric 1M và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (98,5g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,33 (1H, br s), 1,40 (9H, s), 2,09 (1H, d), 2,36-2,52 (3H, m), 3,93-4,09 (2H, m), 5,03 (2H, s), 7,28-7,43 (5H, m), 12,52 (1H, br s).

Ví dụ tham chiếu 8

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat

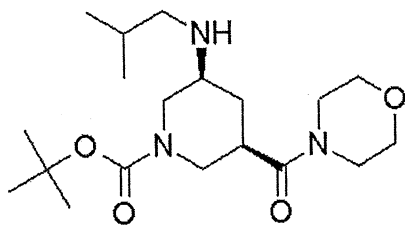


Axit (3R,5S)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic (49,2g), morpholin (11,4ml), 1H-benzotriazol-1-ol (10,0g) và triethylamin (40ml) được hòa tan trong DMF (250ml), WSC·HCl (30,0g) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (62,9g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,69 (2H, br s), 2,04 (1H, s), 2,73 (2H, br s), 2,79-2,96 (1H, m), 3,52-3,65 (6H, m), 3,69 (2H, d), 3,67 (1H, br s), 4,04 (1H, d), 5,09 (2H, s), 5,40 (1H, br s), 7,25-7,41 (5H, m).

Ví dụ tham chiếu 9

Tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat

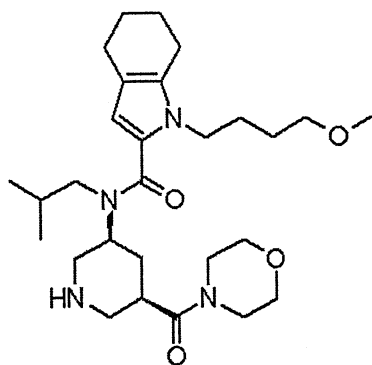


Tert-butyl (3S,5R)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (58g) và paladi(II) hydroxit-carbon (5g) được tạo huyền phù trong metanol (400ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới môi trường hydro (1 nguyên tử) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất xúc tác paladi được lọc ra, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được và axit axetic (8,8ml) được hòa tan trong metanol (400ml), 2-metylpropanal (14,0ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxibohydrua (40,4g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cô được bazơ hóa bằng dung dịch nước kali carbonat 3,5M, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phân cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (1:5) - etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (33,3g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, d), 1,46 (9H, s), 1,54 (1H, d), 1,69 (1H, dt), 1,96-2,12 (2H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,47 (3H, d), 2,66 (1H, d), 3,61 (1H, br s), 3,55 (2H, d), 3,69 (5H, ddd), 4,01-4,46 (2H, m).

Ví dụ tham chiếu 10

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-carboxamit

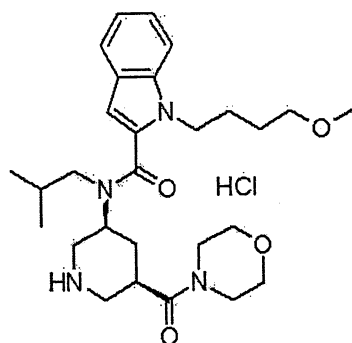


Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-methoxybutyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (100mg) được hòa tan trong diclometan (0,5ml), TFA (0,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được trung hòa bằng nước natri hydro carbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (10ml× 2 lần), và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (45mg).

MS (ESI+, m/e) 503 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 11

1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-indol-2-carboxamit hydroclorua

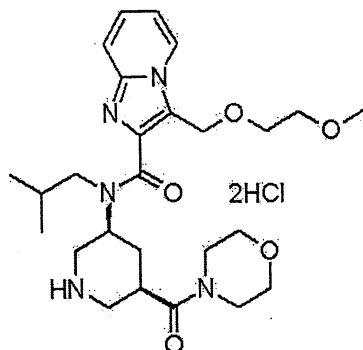


Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (83,4mg) được hòa tan trong hydro clorua 4N-etyl axetat (3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (67mg).

MS (ESI+, m/e) 499 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 12

3-[(2-metoxymetoxymetyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit dihydroclorua



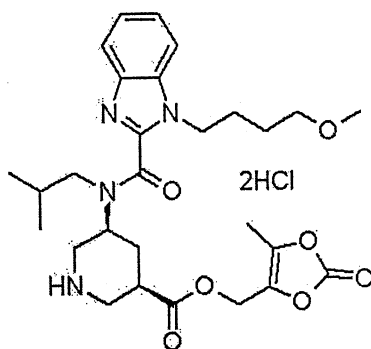
Metyl 3-[(2-metoxymetoxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (160mg) và liti hydroxit (76mg) được hòa tan trong nước (10ml) và metanol (2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn, tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-metylpropylamino)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (130mg) và N,N-diisopropyletylamin (340µg) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (10ml), clo-N,N,N',N'-tetrametylformamidini hexaflophosphat (220mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, được pha loãng với dung dịch nước canxi carbonat và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 0:10 - 10:0) được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong hydro clorua-etyl axetat 4N (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (65mg).

MS (ESI+, m/e) 502 (M+1).

Ví dụ 1

(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (3R,5S)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylat

dihydroclorua

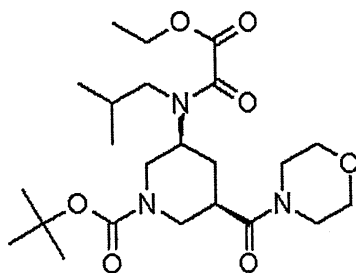


Axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylic (0,3g) và 4-(hydroxymetyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (0,09g) được hòa tan trong DMA (3,0ml), toluensulfonyl clorua (0,13g), DMAP (0,014g) và kali carbonat (0,1g) được bổ sung vào có khuấy dưới điều kiện làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước natri bicarbonat và nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 0:10→1:1) được cô dưới áp suất giảm, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 2N-etyl axetat, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (186mg).

MS (ESI+, m/e) 543 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 13

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[etoxy(oxo)axetyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



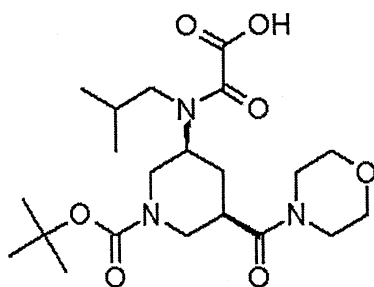
Dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (9,24g) và diisopropyletylamin (10,5ml) trong DMA (100ml) được bổ sung thêm từng giọt etyl cloglyoxylat (3,4ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô. Dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (10,3g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,84-1,00 (6H, m), 1,37 (3H, q), 1,42-1,53 (9H, m), 1,80-2,19 (3H, m), 2,26-2,42 (1H, m), 2,59-2,96 (1H, m), 2,97-3,30 (3H, m), 3,37-3,92 (9H, m), 4,01-4,26 (2H, m), 4,26-4,40 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 470 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 14

Axit {[(3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl](2-methylpropyl)amino}(oxo) axetic



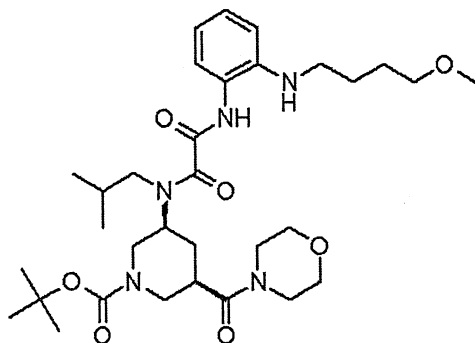
Dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-{[etoxy(oxo)axetyl](2-methylpropyl)amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (10,3g) trong etanol (40ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (22ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng axit clohydric 1M, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (10,3g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,78-0,99 (6H, m), 1,37-1,52 (9H, m), 1,79-2,16 (3H, m), 2,38-3,86 (14H, m), 3,93-4,43 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 442 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 15

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[{(2-[(4-methoxybutyl)amino]phenyl}amino)(oxo)acetyl](2-methylpropyl)amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



Axit {[(3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl](2-methylpropyl)amino}(oxo) axetic (10,3g), HOBT (4,13g) và WSC· HCl (6,28g) được hòa tan trong DMF (50ml), N-(4-methoxybutyl)benzen-1,2-diamin (4,67g) và diisopropyletylamin (11,3ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ và ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (9,11g).

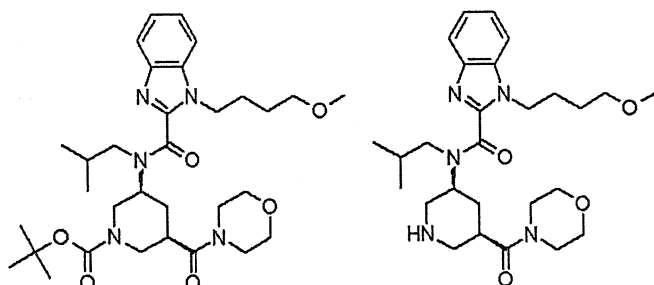
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,86-1,03 (6H, m), 1,37-1,53 (9H, m), 1,70 (4H, d), 1,86-2,26 (3H, m), 2,37-2,97 (3H, m), 3,09-3,22 (3H, m), 3,25-3,48 (6H, m), 3,48-3,98 (10H, m), 4,01-4,97 (2H, m), 6,70-6,84 (2H, m), 7,10-7,21 (1H, m), 7,35 (1H, dd), 8,47-8,80 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 618 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 16

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-

yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat và 1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit



Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[2-[(4-metoxibutyl)amino]phenyl]amino](oxo)axetyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (9,11g) được hòa tan trong axit axetic (50ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (5,85g), và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 85:15) được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit (580mg).

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,63-0,80 (2H, m), 0,89-1,07 (4H, m), 1,41-1,59 (9H, m), 1,59-1,80 (2H, m), 1,87-2,23 (4H, m), 2,30-2,98 (3H, m), 3,21-3,46 (6H, m), 3,49-3,91 (10H, m), 3,95-4,47 (5H, m), 7,18-7,51 (3H, m), 7,56-7,84 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 600 (M+1).

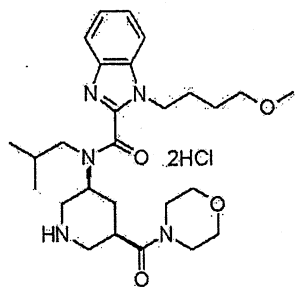
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,64-0,74 (2H, m), 0,95-1,07 (4H, m), 1,43-1,74 (3H, m), 1,84-2,41 (4H, m), 2,48-2,67 (1H, m), 2,67-3,01 (3H, m), 3,03-3,44 (8H, m), 3,47-3,78 (9H, m), 4,06-4,46 (3H, m), 7,28-7,47 (3H, m), 7,62-7,81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ 2

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (5,85g) được hòa tan trong metanol (20ml), hydro clorua 4M-etyl axetat (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 9:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit (4,40g). Hợp chất 1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit (2,20g) thu được được hòa tan trong etyl axetat (20ml), hydro clorua-etyl axetat 4M (5ml) và metanol (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích

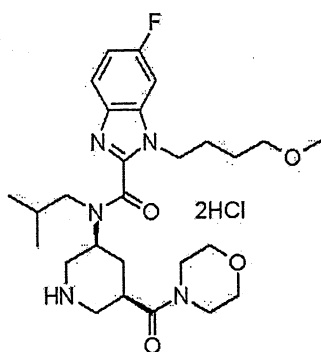
(2,52g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,63-0,76 (2H, m), 0,85-1,00 (4H, m), 1,40-1,60 (2H, m), 1,68-1,89 (2H, m), 1,93-2,17 (2H, m), 2,20-2,44 (2H, m), 2,81-3,81 (20H, m), 4,19-4,39 (3H, m), 7,23-7,46 (2H, m), 7,57-7,81 (2H, m), 8,38-9,77 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 17

6-flu-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



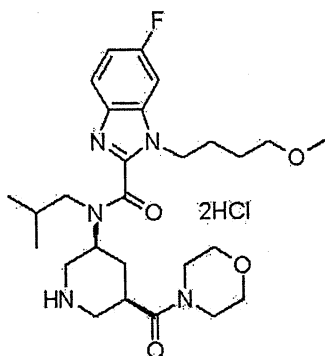
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[{4-flu-2-[(4-metoxibutyl)amino]phenyl}amino)(oxo) axetyl](2-metylpropyl)amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (294mg) được hòa tan trong axit axetic (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hydro clorua 4M-etyl axetat (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 85:15) được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, hydro clorua 4M-etyl axetat (1ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô lại để thu được sản phẩm đích (113mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,64-0,79 (2H, m), 0,83-1,01 (4H, m), 1,37-1,60 (2H, m), 1,66-1,89 (2H, m), 1,91-2,18 (2H, m), 2,15-2,44 (1H, m), 2,85-3,85 (20H, m), 4,30 (3H, t), 7,09-7,25 (1H, m), 7,57-7,79 (2H, m), 8,57 (1H, br s), 9,20-9,42 (1H, m), 9,46-9,81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 518 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 18

6-flo-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[6-flo-1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat được hòa tan trong hydro clorua 4M-etyl axetat (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (567mg).

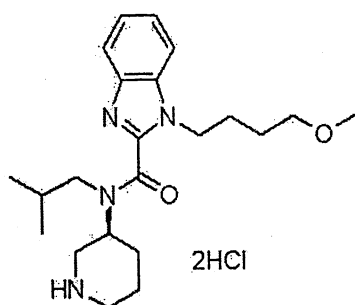
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,64-0,79 (2H, m), 0,83-1,01 (4H, m), 1,37-1,60 (2H, m), 1,66-1,89 (2H, m), 1,91-2,18 (2H, m), 2,15-2,44 (1H, m), 2,85-3,85 (20H, m), 4,30 (3H, t), 7,09-7,25 (1H, m), 7,57-7,79 (2H, m), 8,57 (1H, br s), 9,20-9,42 (1H, m), 9,46-9,81 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 518 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 3).

Ví dụ 3

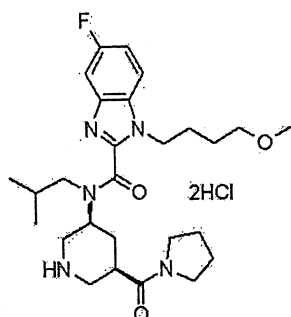
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S)-piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 387 (M+1.)

Ví dụ tham chiếu 19

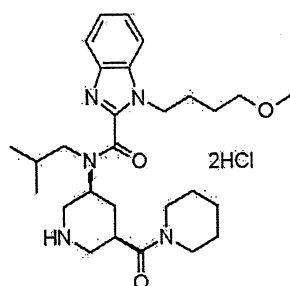
5-fluoro-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamide dihydrochloride



MS (ESI+, m/e) 502 (M+1).

Ví dụ 4

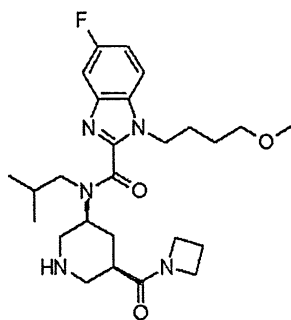
1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(piperidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamide dihydrochloride



MS (ESI+, m/e) 498 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 20

N-[(3S,5R)-5-(azetidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-5-fluoro-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamide

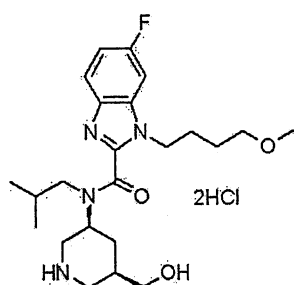


Tert-butyl (3R,5S)-3-(azetidin-1-ylcarbonyl)-5-[[5-fluoro-1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (80mg) được hòa tan trong axit trifloaxetic (3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước natri bicarbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (42mg).

MS (ESI+, m/e) 488 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 21

6-fluoro-N-[(3S,5R)-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl]-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua

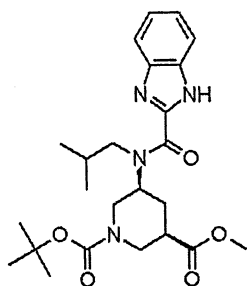


Tert-butyl (3S,5R)-3-[[6-fluoro-1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (182mg) được hòa tan trong hydro clorua 10-20%-metanol (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (169mg).

MS (ESI+, m/e) 435 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 22

1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-methylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat



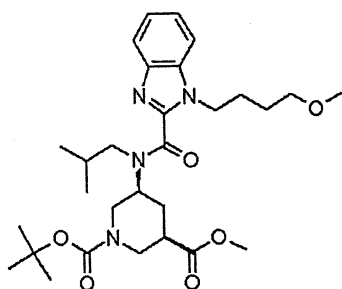
2-(trichlormetyl)-1H-benzimidazol (19g) và 1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[(2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat (25g) được hòa tan trong THF (1200ml), natri hydro carbonat (67g) và nước (600ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được chiết 3 lần bằng etyl axetat (700ml). Chất chiết được rửa liên tục bằng dung dịch nước axit xitric 10% (500ml) và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (1000ml), được cho chạy sắc ký cột silicalgel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (30,6g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,78-1,09 (6 H, m), 1,17-1,55 (9 H, m), 1,77-2,95 (5 H, m), 3,11-3,79 (6 H, m), 3,99-4,73 (4 H, m), 7,24-7,41 (2 H, m), 7,45-7,59 (1 H, m), 7,72-7,88 (1 H, m), 10,66-10,98 (1 H, m).

MS (ESI+, m/e) 459 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 23

1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat



1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat (30g) và 4-metoxibutyl metansulfonat (12,5g) được hòa tan trong DMA (600ml), xesi carbonat (32g) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng

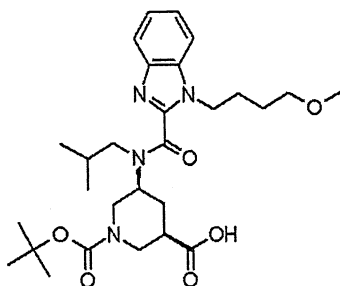
được rót vào nước đá (1000ml), và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat (1000ml). Chất chiết được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (1:4 - 1:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (28,7g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,76 (4H, d), 1,01 (2H, d), 1,30-1,52 (9H, m), 1,58-2,07 (4H, m), 2,10-2,93 (4H, m), 3,27-3,75 (12H, m), 4,06-4,57 (5H, m), 7,26-7,48 (3H, m), 7,79 (1H, d).

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 24

Axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylic

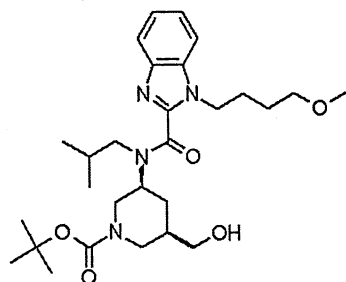


1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat (15g) được hòa tan trong metanol (150ml), dung dịch nước natri hydroxit 4N (250ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm lạnh bằng đá, trung hòa bằng axit clohydric 2N, và chiết hai lần etyl axetat (500ml). Chất chiết được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (15,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,66-1,06 (6H, m), 1,30-1,51 (9H, m), 1,56-1,75 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,07-3,00 (4H, m), 3,32 (6H, d), 3,71 (10H, d), 3,98-4,48 (5H, m), 7,25-7,51 (3H, m), 7,52-7,83 (1H, m).

Ví dụ tham chiếu 25

Tert-butyl (3R,5S)-3-(hydroxymethyl)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat



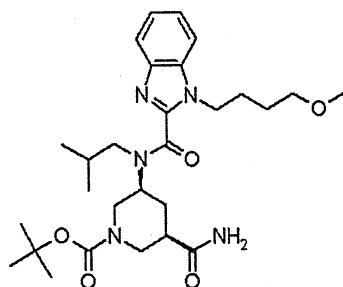
Natri bohýdrua (4,45g) được tạo huyền phù trong THF (25ml)-etanol (75ml), và canxi clorua (6,5g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat (4,0g) trong THF (50ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, etyl axetat (150ml) và nước (50ml) được bổ sung vào một cách từ từ theo trình tự này, và hỗn hợp này được lọc. Lớp hữu cơ của chất lọc được cất phân đoạn, rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (1,8g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,77 (4H, d), 1,02 (2H, d), 1,31-1,51 (9H, m), 1,56-2,88 (9H, m), 3,24-3,73 (11H, m), 3,98-4,48 (5H, m), 7,28-7,53 (3H, m), 7,79 (1H, dd).

MS (ESI+, m/e) 517 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 26

Tert-butyl (3R,5S)-3-carbamoyl-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylic (540mg), muối 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol amoni (345mg) và

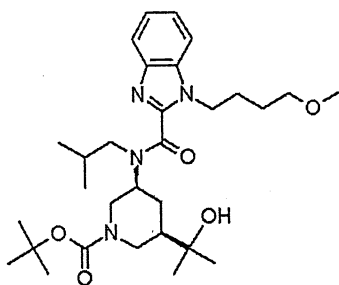
WSC· HCl (383mg) trong DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, và hỗn hợp này được rót vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (270mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,77 (3H, d) 0,93-1,07 (3H, m), 1,21-1,55 (9H, m), 1,55-3,01 (9H, m), 3,24-4,60 (12H, m), 5,45 (1H, d), 5,66-6,06 (1H, m), 7,23-7,52 (3H, m), 7,79 (1H, d).

MS (ESI+, m/e) 430 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 27

Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat

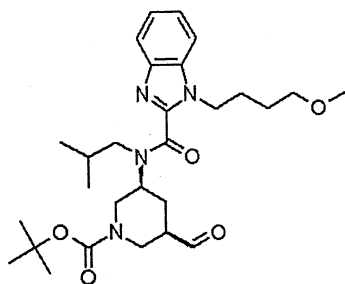


Dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl (3R,5S)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1,3-dicarboxylat (330mg) trong THF (5ml) được làm lạnh xuống -40°C , dung dịch (1ml) chứa metyl magie bromua 3M trong ete được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô trên natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1 - 1:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (180mg).

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 28

Tert-butyl (3R,5S)-3-formyl-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat

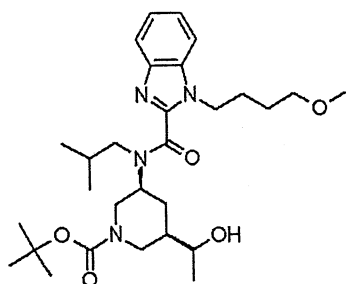


Dung dịch chứa tert-butyl (3R,5S)-3-(hydroxymetyl)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (1,0g) trong axetonitril (20ml) được bổ sung 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (0,98g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước natri thiosulfat 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi cất phân đoạn, lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (1,0g).

MS (ESI+, m/e) 515 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 29

Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxyetyl)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat



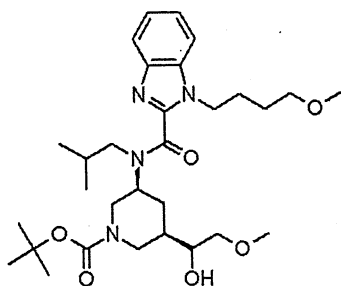
Dung dịch chứa tert-butyl (3R,5S)-3-formyl-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (150mg) trong THF (10ml) được bổ sung dung dịch metyl magie bromua-ete 3M (0,3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1 - 1:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (100mg).

MS (ESI+, m/e) 531 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 30

Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxy-2-metoxyletyl)-5-[[1-(4-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metyletyl)amino]piperidin-1-carboxylat

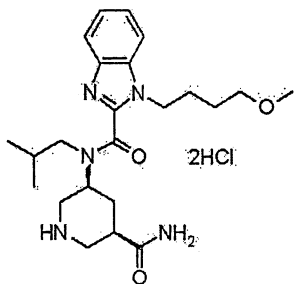


Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metyletyl)amino]-5-oxiran-2-ylpiperidin-1-carboxylat (200mg) được hòa tan trong metanol (5ml), dung dịch natri metylat 28%-metanol được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1 - 1:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (157mg).

MS (ESI+, m/e) 561(M+1).

Ví dụ 5

N-[(3S,5R)-5-carbamoylpiperidin-3-yl]-1-(4-metoxyletyl)-N-(2-metyletyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



Tert-butyl (3R,5S)-3-carbamoyl-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (260mg) được hòa tan trong etyl axetat (3ml), hydro clorua 4N-etyl axetat (5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (220mg).

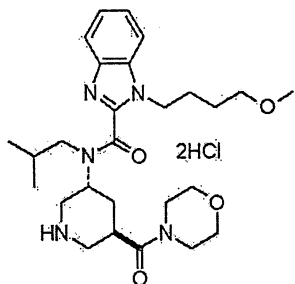
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,61-0,79 (3H, m) 0,88-0,99 (3H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,07-2,41 (2H, m), 2,70-3,01 (1H, m), 3,10-3,63 (9H, m), 4,21-4,41 (3H, m), 7,12 (1H, br s), 7,28-7,48 (2H, m), 7,53-7,84 (3H, m), 8,98 (2H, br s), 9,54-9,95 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 430 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 5, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 6-13).

Ví dụ 6

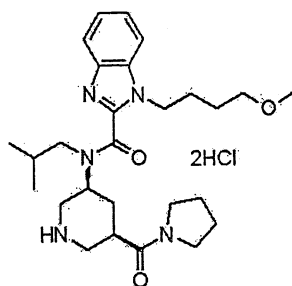
1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3RS,5RS)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ 7

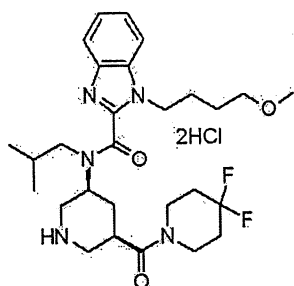
1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1).

Ví dụ 8

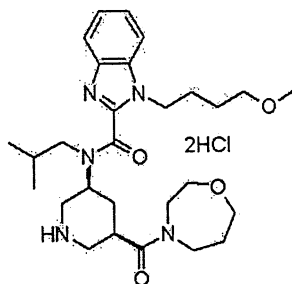
N-((3S,5R)-5-((4,4-difloropiperidin-1-yl)carbonyl)piperidin-3-yl)-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 534 (M+1).

Ví dụ 9

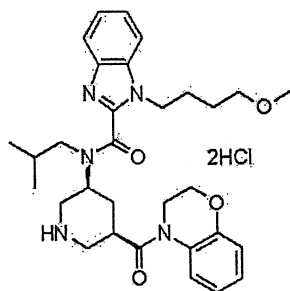
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-((3S,5R)-5-(1,4-oxazepan-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 514 (M+1).

Ví dụ 10

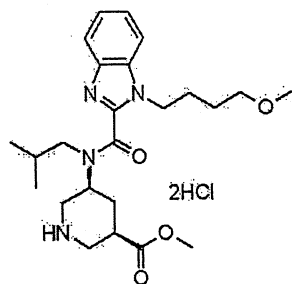
N-((3S,5R)-5-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 548 (M+1).

Ví dụ 11

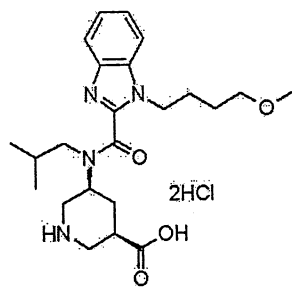
Metyl (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylat dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 445 (M+1).

Ví dụ 12

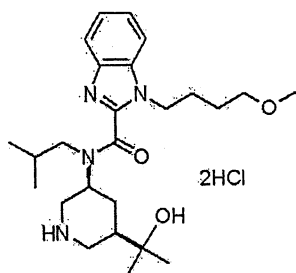
Axit (3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylic dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 431 (M+1).

Ví dụ 13

N-[(3S,5R)-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)piperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



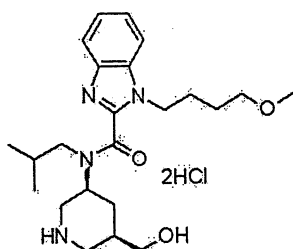
Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (180mg) được hòa tan trong etyl axetat (2ml), hydro clorua 4N-etyl axetat (4ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (130mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,64-0,75 (2H, m), 0,86-0,98 (4H, m), 1,40-1,58 (2H, m), 1,65-1,88 (2H, m), 1,88-2,36 (4H, m), 2,69-3,63 (9H, m), 3,79-3,95 (3H, m), 4,07-4,40 (5H, m), 4,99 (2H, br s), 7,22-7,44 (2H, m), 7,62-7,79 (2H, m), 8,41 (1H, br s), 8,67-8,87 (1H, m), 9,14 (1H, br s).

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1).

Ví dụ 14

N-[(3S,5R)-5-(hydroxymetyl)piperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



Cho TFA (5ml) vào tert-butyl (3R,5S)-3-(hydroxymetyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (150mg) trong THF (2ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho chạy HPLC điều chế pha ngược và phân cắt phân đoạn đã giải hấp được cô dưới áp suất giảm. Lốp nước còn lại được trung hòa bằng nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô trên natri sulfat khan, hydro clorua-metanol 10 - 20% được bổ sung vào, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (75mg).

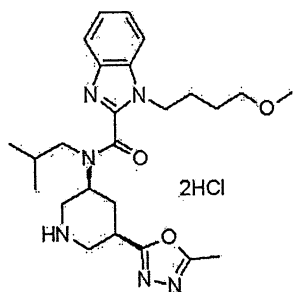
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,67-0,76 (3H, m) 0,90-0,99 (3H, m), 1,37-1,58 (2H, m), 1,63-1,88 (2H, m), 1,86-2,21 (2H, m), 2,50 (2H, dt), 3,02-4,92 (16H, m), 7,37 (2H, d), 7,63-7,84 (2H, m), 8,65 (1H, br s), 9,05-9,74 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 417 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 14, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 15-18).

Ví dụ 15

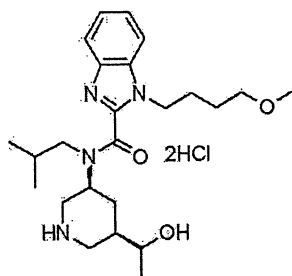
1-(4-metoxibutyl)-N-[(3S,5R)-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-3-yl]-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 469 (M+1).

Ví dụ 16

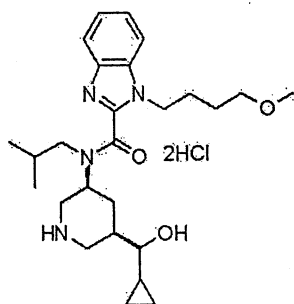
N-[(3S,5R)-5-(1-hydroxyetyl)piperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 431 (M+1).

Ví dụ 17

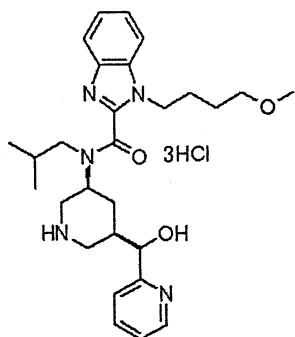
N-[(3S,5R)-5-[xyclopropyl(hydroxy)metyl]piperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 457 (M+1).

Ví dụ 18

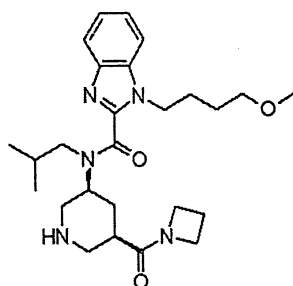
N-((3S,5R)-5-[hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]piperidin-3-yl)-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamide trihydrochloride



MS (ESI+, m/e) 494 (M+1).

Ví dụ 19

N-[(3S,5R)-5-(azetidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamide

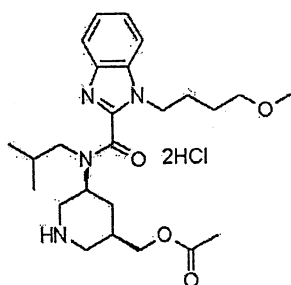


Cho TFA (3ml) vào tert-butyl (3R,5S)-3-(azetidin-1-ylcarbonyl)-5-[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (230mg) trong 1,2-dicloetan (3ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat-nước, và trung hòa bằng nước natri hydro carbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (100mg).

MS (ESI+, m/e) 470 (M+1).

Ví dụ 20

{{(3R,5S)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-methylpropyl)amino]piperidin-3-yl}metyl axetat dihydroclorua

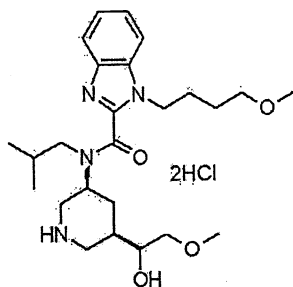


Tert-butyl (3R,5S)-3-(hydroxymetyl)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (200mg) được hòa tan trong etyl axetat (2ml), hydro clorua 4N-etyl axetat (5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (200mg).

MS (ESI+, m/e) 459 (M+1).

Ví dụ 21

N-[(3S,5R)-5-(1-hydroxy-2-metoxyletyl)piperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua

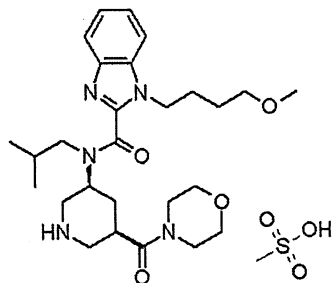


Tert-butyl (5S)-3-(1-hydroxy-2-metoxyletyl)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (150mg) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua metanol 10-20% (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (140mg).

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1).

Ví dụ 22

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit metansulfonat

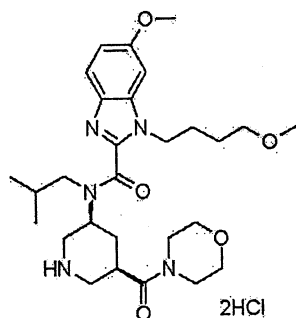


Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (10,2g) được hòa tan trong etyl axetat (17ml) và metanol (5ml), hydro clorua 4N-etyl axetat (34ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri hydro carbonat 10% (125ml), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Một phần (7,8g) của phần cặn (8,1g) được hòa tan trong etyl axetat (60ml), và được hòa tan trong axit metansulfonic (1,5g) bằng cách gia nhiệt (90°C). Hỗn hợp này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày, và các tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được sản phẩm đích dưới dạng các tinh thể thô (7,3g).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 31

6-metoxi-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl}-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



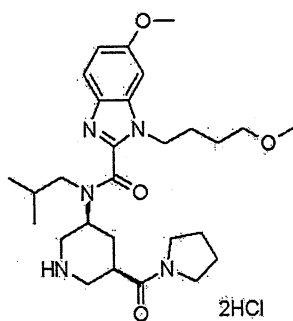
tert-butyl (3S,5R)-3-{{6-methoxy-1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl}(2-methylpropyl)amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (82mg) được hòa tan trong hydro clorua 2M-etyl axetat (3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được cô để thu được sản phẩm đích (78mg).

MS (ESI+, m/e) 530 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 31, thu được hợp chất dưới đây (ví dụ tham chiếu 32).

Ví dụ tham chiếu 32

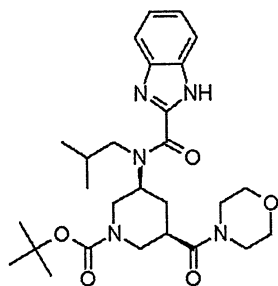
6-methoxy-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl}-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 514 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 33

Tert-butyl (3S,5R)-3-{{1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl}(2-methylpropyl)amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



2-(trichlometyl)-1H-benzimidazol (2,00g) và tert-butyl (3S,5R)-3-{{(2-methylpropyl)amino}-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (2,84g) được hòa tan trong tetrahydrofuran-nước (theo tỷ lệ 3:2,150ml), natri hydro

carbonat (6,45g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu trắng kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1) và làm khô để thu được sản phẩm đích (3,03g).

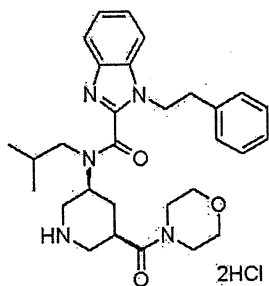
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,86-1,01 (6H, m), 1,30-1,50 (9H, m), 1,89-2,64 (3H, m), 2,68-3,08 (2H, m), 3,22-4,01 (10H, m), 4,07-4,44 (3H, m), 5,53-6,12 (1H, m), 7,27-7,42 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,61-7,86 (1H, m), 10,15-10,52 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 514 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 31, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 23-24).

Ví dụ 23

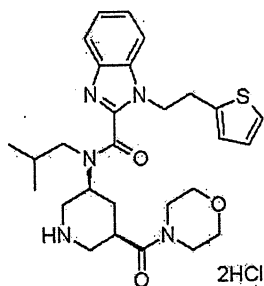
N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl}-1-(2-phenyletyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 518 (M+1).

Ví dụ 24

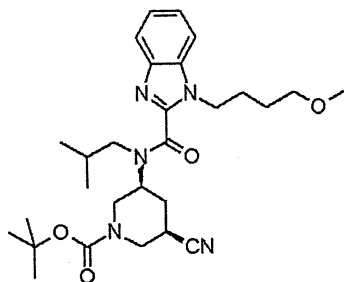
N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl}-1-(2-(thiophen-2-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 34

Tert-butyl (3R,5S)-3-xyano-5-{{{1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl}(2-metylpropyl)amino}piperidin-1-carboxylat

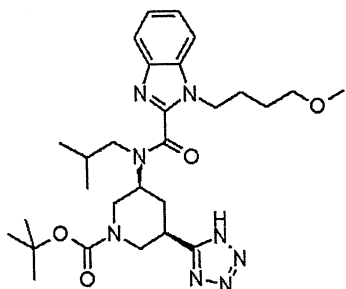


Tert-butyl (3R,5S)-3-carbamoyl-5-{{{1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl}(2-metylpropyl)amino}piperidin-1-carboxylat (1,01g) được hòa tan trong pyridin (10ml), trifloaxetic anhydrit (570 μ l) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và pha loãng bằng etyl axetat. Axit clohydric 1M được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký silicalgel, và phân cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 5:95) - etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (1,01g).

MS (ESI+, m/e) 512 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 35

Tert-butyl (3S,5R)-3-{{{1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl}(2-metylpropyl)amino}-5-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat



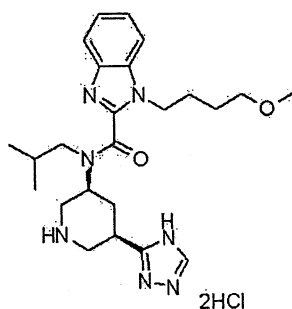
Tert-butyl (3R,5S)-3-cyano-5-{{1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl}(2-methylpropyl)amino}piperidin-1-carboxylat (320mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml), azido(trimethyl)silan (1,5ml) và dibutyl(oxo)stannan (100mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu đồng thời khuấy trong 43 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho chạy sắc ký silicalgel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng ethyl axetat - ethyl axetat-metanol (8:2) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (304mg).

MS (ESI+, m/e) 555 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 31, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 25-28).

Ví dụ 25

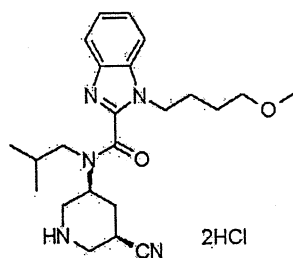
1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-{{(3S,5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-3-yl}}-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 454 (M+1).

Ví dụ 26

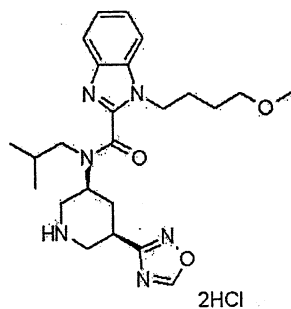
N-{{(3S,5R)-5-cyanopiperidin-3-yl}}-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 412 (M+1).

Ví dụ 27

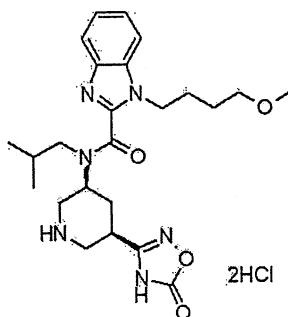
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-3-yl}-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 455 (M+1).

Ví dụ 28

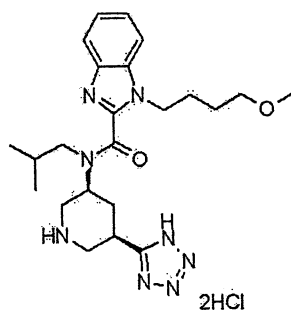
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-3-yl}-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 471 (M+1).

Ví dụ 29

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-3-yl}-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



Tert-butyl (3S,5R)-3-{{1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-

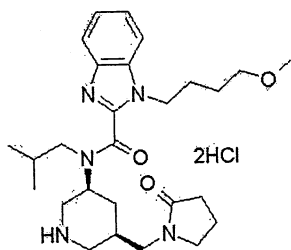
yl}carbonyl}(2-metylpropyl)amino}-5-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (304mg) được hòa tan trong hydro clorua 2M-etyl axetat (2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và etyl axetat-diisopropyl ete được bổ sung vào. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng etyl axetat-diisopropyl ete để thu được sản phẩm đích (219mg).

MS (ESI+, m/e) 455 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 31, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 30).

Ví dụ 30

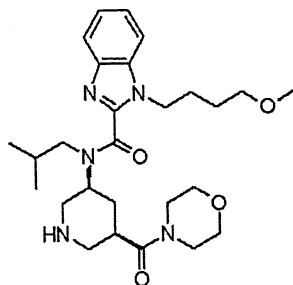
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-{(3S,5R)-5-[(2-oxopyrrolidin-1-yl)metyl]piperidin-3-yl}-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 484 (M+1).

Ví dụ 31

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit



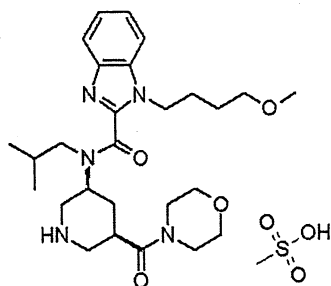
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (5,85g) được hòa tan trong metanol (20ml), hydro clorua 4M-etyl axetat (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phân cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 9:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (4,40g).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ 32

1-(4-metoxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit metansulfonat



Các tinh thể thô (163g) của 1-(4-metoxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit metansulfonat được hòa tan trong 2-butanon (1600ml) đồng thời gia nhiệt (65°C), và heptan (1600ml) được bổ sung từng giọt vào trong khi duy trì ở nhiệt độ 60°C hoặc cao hơn. Mầm tinh thể được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 50 - 55°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và lọc. Các tinh thể được rửa bằng một lượng nhỏ của 2-butanon-heptan (tỷ lệ trộn 1:2), và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (155,6g).

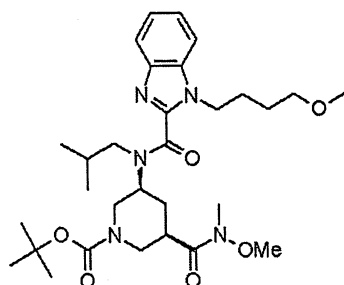
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,68-0,74 (2H, m), 0,89-0,99 (4H, m), 1,42-1,60 (2H, m), 1,70-1,87 (2H, m), 1,95-2,17 (2H, m), 2,15-2,39 (4H, m), 2,80-3,85 (20H, m), 4,15-4,40 (3H, m), 7,25-7,43 (2H, m), 7,62-7,75 (2H, m), 8,30 (1H, br s), 9,09 (1H, br s).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

điểm nóng chảy: 137-138°C.

Ví dụ tham chiếu 36

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxymethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-[methoxy(methyl)carbamoyl]piperidin-1-carboxylat



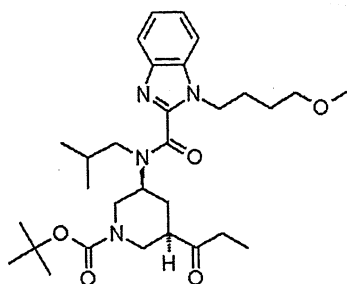
Axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-[[[1-(4-metoxymethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylic (7,5g), WSC· HCL (4,06g) và HOBt (3,25g) được hòa tan trong DMF (50ml), N-metoxymetylamin hydroclorua (1,38g) và trietylamin (7,88ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:4 - 9:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (4,76g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,73 (3 H, d), 1,01 (3 H, dd), 1,30 (4 H, s), 1,48 (5 H, s), 1,67 (2 H, dt), 1,91 - 2,03 (2 H, m), 2,20 (1 H, t), 2,41 (1 H, q), 2,60 - 3,13 (5 H, m), 3,15 - 3,24 (3 H, m), 3,32 (3 H, d), 3,34 - 3,47 (3 H, m), 3,67 - 3,81 (3 H, m), 3,92 - 4,47 (5 H, m), 7,27 - 7,40 (2 H, m), 7,41 - 7,53 (1 H, m), 7,72 (1 H, dd), 7,84 (1 H, d).

MS (ESI+, m/e) 574 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 37

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxymethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-propanoyl-piperidin-1-carboxylat

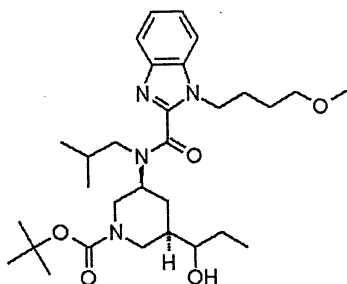


Cho dung dịch etylmagie bromua 1M-THF (119ml) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-[methoxy(metyl)carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (22,7g) trong THF (20ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 3:2) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (14,96g).

MS (ESI+, m/e) 543 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 38

Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxypropyl)-5-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat



Cho natri bohýdrua (181mg) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-propanoýl-piperidin-1-carboxylat (2,60g) trong ethanol (30ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng với nước, được axit hóa bằng dung dịch nước

kali hydro sulfat 5%, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (2,02g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,76 (4 H, d), 0,91 - 1,08 (5 H, m), 1,33 (3 H, d), 1,48 (6 H, s), 1,55 (2 H, d), 1,64 - 1,90 (5 H, m), 1,91 - 2,03 (2 H, m), 2,10 - 2,42 (2 H, m), 2,59 (1 H, d), 3,31 (1 H, d), 3,33 (2 H, s), 3,42 (4 H, t), 3,65 (2 H, br s), 4,17 - 4,46 (4 H, m), 7,27 - 7,39 (2 H, m), 7,39 - 7,51 (1 H, m), 7,69 - 7,85 (1 H, m).

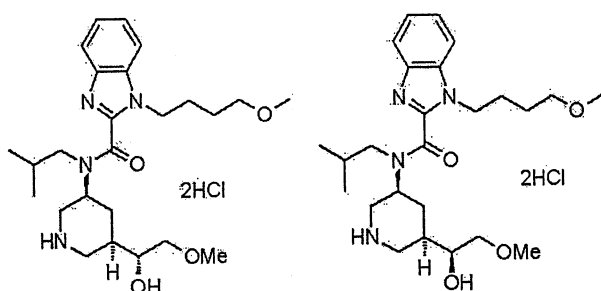
MS (ESI+, m/e) 545 (M+1).

Ví dụ 33

N-{(3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxy-2-metoxyletyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxyletyl)-N-(2-metyletyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 33-1)

và

N-{(3S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxy-2-metoxyletyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxyletyl)-N-(2-metyletyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 33-2)



Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxy-2-metoxyletyl)-5-[[1-(4-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metyletyl)amino]piperidin-1-carboxylat (1,34g) được phân giải quang bằng HPLC không đối xứng pha thường dưới các điều kiện sau để thu được hợp phần giải hấp thứ nhất (598mg) và hợp phần giải hấp thứ hai (549mg).

cột: CHIRALPAK IC 50 mm ID×500 mm

pha động: hexan-etanol (700:300)

tốc độ dòng: 60ml/phút

nhiệt độ: 30°C

dò: UV (220nm)

nồng độ thể tích tiêm: 300mg/tải trọng (5mg/ml)

Hợp phần giải hấp thứ nhất thu được (495mg) được hòa tan trong etanol (1ml), axit clohydric 12M (0,70ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (425mg) của hợp chất ví dụ 33-1.

Số liệu phổ của ví dụ 33-1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,95 (4 H, dd), 1,38 - 1,63 (2 H, m), 1,66 - 1,86 (3 H, m), 1,86 - 2,04 (1 H, m), 2,12 (2 H, dd), 2,59 - 2,91 (1 H, m), 3,02 (1 H, d), 3,09 - 3,22 (4 H, m), 3,24 - 3,39 (9 H, m), 3,50 (2 H, br s), 3,62 (1 H, br s), 4,15 (2 H, br s), 4,21 - 4,39 (2 H, m), 7,15 - 7,53 (2 H, m), 7,55 - 7,87 (2 H, m), 8,33 - 9,18 (1 H, m), 9,43 (1 H, br s).

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1).

Hợp phần giải hấp thứ hai thu được (447mg) được hòa tan trong etanol (1ml), axit clohydric 12M (0,70ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (365mg) của hợp chất ví dụ 33-2.

Số liệu phổ của ví dụ 33-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,81 - 1,12 (4 H, m), 1,31 - 1,61 (2 H, m), 1,62 - 1,98 (5 H, m), 1,98 - 2,23 (2 H, m), 2,57 - 2,87 (1 H, m), 3,14 (1 H, d), 3,18 - 3,23 (3 H, m), 3,23 - 3,39 (10 H, m), 3,39 - 3,63 (3 H, m), 4,23 - 4,38 (3 H, m), 7,16 - 7,51 (2 H, m), 7,55 - 7,86 (2 H, m), 8,29 - 9,11 (1 H, m), 9,38 (1 H, br s).

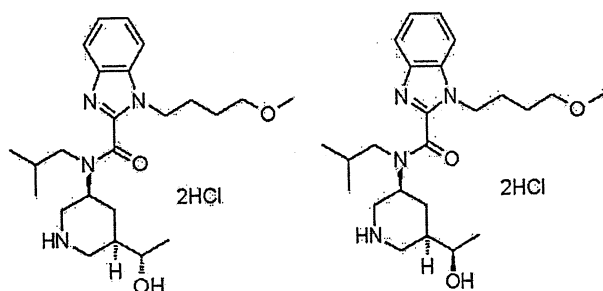
MS (ESI+, m/e) 461 (M+1).

Ví dụ 34

N-{(3S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 34-1)

và

N-{(3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 34-2)



Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxyethyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (3,2g) được phân giải quang bằng HPLC không đối xứng pha thường dưới các điều kiện sau để thu được hợp phần giải hấp thứ nhất (1,31g) và hợp phần giải hấp thứ hai (1,22g).

cột: CHIRALPAK IC 50 mm ID×500 mmL

pha động: hexan-ethanol (900:100)

tốc độ dòng: 80ml/phút

nhiệt độ: 30°C

dò: UV (220nm)

thể tích tiêm· nồng độ: 300mg/tải trọng (5mg/ml)

Hợp phần giải hấp thứ nhất thu được (1,1g) được hòa tan trong dung dịch metanol chứa hydro clorua 10% (40ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong ethanol, và ethanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (0,90g) của hợp chất ví dụ 34-1.

Số liệu phổ của ví dụ 34-1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,72 (3 H, dd), 0,84 - 1,18 (7 H, m), 1,45 - 1,66 (3 H, m), 1,67 - 1,98 (3 H, m), 2,00 - 2,19 (2 H, m), 2,54 - 2,81 (1 H, m), 2,92 - 3,23 (5 H, m), 3,25 - 3,40 (4 H, m), 3,40 - 3,70 (3 H, m), 4,07 - 4,47 (3 H, m), 7,23 - 7,51 (2 H, m), 7,54 - 7,91 (2 H, m), 8,56 - 9,55 (1 H, m), 9,86 (1 H, d).

MS (ESI^+ , m/e) 431 ($M+1$).

Hợp phần giải hấp thứ hai thu được (1,0g) được hòa tan trong dung dịch metanol chứa hydro clorua 10% (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (0,86g) của hợp chất ví dụ 34-2.

Số liệu phổ của ví dụ 34-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (3 H, dd), 0,94 (3 H, d), 1,09 (3 H, dd), 1,27 - 1,64 (3 H, m), 1,70 (1 H, s), 1,74 - 2,00 (4 H, m), 2,00 - 2,29 (1 H, m), 2,54 - 2,76 (1 H, m), 3,11 (1 H, d), 3,20 (4 H, d), 3,24 - 3,62 (7 H, m), 4,32 (3 H, d), 7,16 - 7,54 (2 H, m), 7,72 (2 H, q), 8,27 - 9,22 (1 H, m), 9,36 - 9,56 (1 H, m).

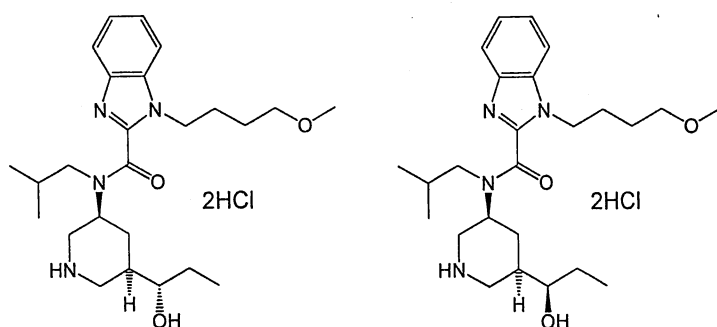
MS (ESI^+ , m/e) 431 ($M+1$).

Ví dụ 35

N-{(3S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua (ví dụ 35-1)

và

N-{(3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua (ví dụ 35-2)



Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxypropyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-
-121-

benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (2,11g) được phân giải quang bằng HPLC không đối xứng pha thường dưới các điều kiện sau để thu được hợp phần giải hấp thứ nhất (1,26g) và hợp phần giải hấp thứ hai (1,70g).

cột: CHIRALPAK IC 50 mm ID×500 mm

pha động: hexan-ethanol (900:100)

tốc độ dòng: 80 ml/phút

nhiệt độ: 30°C

dò: UV (220nm)

thể tích tiêm · nồng độ: 300mg/tải trọng (5mg/ml)

Hợp phần giải hấp thứ nhất thu được (1,03g) được hòa tan trong ethanol (2ml), axit clohydric 12M (1,5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong ethanol, và ethanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (0,95g) của hợp chất ví dụ 35-1.

Số liệu phổ ví dụ 35-1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,79 - 1,11 (7 H, m), 1,32 - 1,58 (4 H, m), 1,60 - 1,68 (1 H, m), 1,70 - 1,85 (3 H, m), 1,87 - 2,20 (2 H, m), 2,59 - 2,87 (1 H, m), 3,00 (1 H, d), 3,08 - 3,23 (4 H, m), 3,23 - 3,41 (6 H, m), 3,49 (1 H, d), 3,89 - 4,23 (2 H, m), 4,23 - 4,55 (2 H, m), 7,16 - 7,52 (2 H, m), 7,55 - 7,86 (2 H, m), 8,24 - 9,18 (1 H, m), 9,21 - 9,57 (1 H, m).

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1).

Hợp phần giải hấp thứ hai thu được (0,85g) được hòa tan trong ethanol (2ml), axit clohydric 12M (1,5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong ethanol, và ethanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (0,78g) của hợp chất ví dụ 35-2.

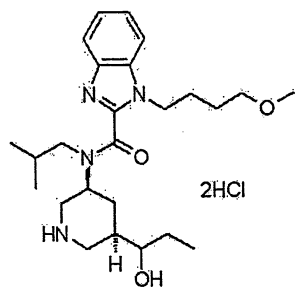
Số liệu phổ của ví dụ 35-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,78 - 1,01 (7 H, m), 1,26 - 1,66 (4 H, m), 1,66 - 1,86 (4 H, m), 1,93 (1 H, d), 2,02 - 2,23 (1 H, m), 2,53 - 2,84 (1 H, m), 3,03 - 3,24 (5 H, m), 3,31 (5 H, q), 3,37 - 3,56 (2 H, m), 4,16 (2 H, br s), 4,22 - 4,44 (2 H, m), 7,16 - 7,54 (2 H, m), 7,54 - 7,87 (2 H, m), 8,16 - 9,27 (1 H, m), 9,36 - 9,84 (1 H, m).

MS (ESI^+ , m/e) 445 ($M+1$).

Ví dụ 36

N-[(3S,5R)-5-(1-hydroxypropyl)piperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



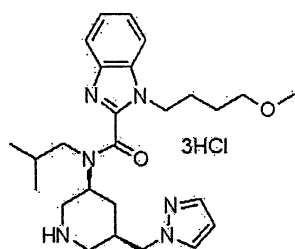
Cho axit clohydric 12M (0,30ml) vào dung dịch chứa tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxypropyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (200mg) trong etanol (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (140mg).

MS (ESI^+ , m/e) 445 ($M+1$).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 31, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 37-39).

Ví dụ 37

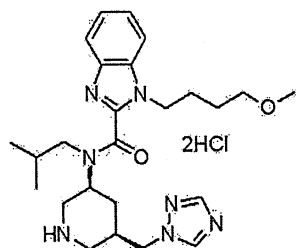
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid trihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 467 (M+1).

Ví dụ 38

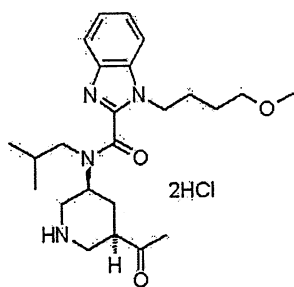
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 468 (M+1).

Ví dụ 39

N-[(3S,5R)-5-axetypiperidin-3-yl]-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



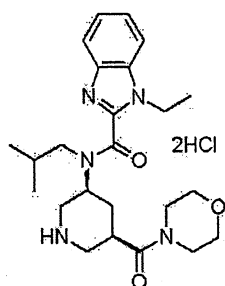
MS (ESI+, m/e) 429 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 31, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 40-41).

Ví dụ 40

1-etyl-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-

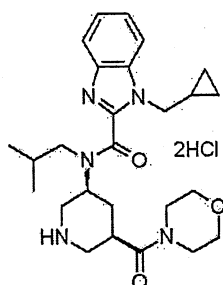
3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 442 (M+1).

Ví dụ 41

1-(cyclopropylmethyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

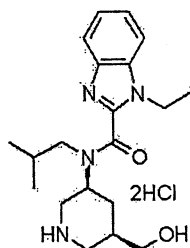


MS (ESI+, m/e) 468 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 36, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 42).

Ví dụ 42

1-ethyl-N-[(3S,5R)-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl]N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

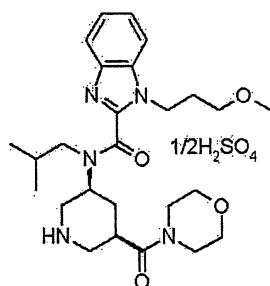


MS (ESI+, m/e) 359 (M+1).

Ví dụ 43

1-(3-methoxypropyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-

ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit 1/2 sulfat



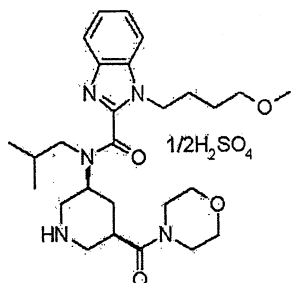
Tert-butyl (3S,5R)-3-((1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-methylpropyl)amino)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (700mg), 3-metoxypentan-1-ol (123mg) và triphenylphosphin (465mg) được hòa tan trong THF (20ml), diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40%: 896mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết là nước natri hydro carbonat bão hòa và được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:3) được cô dưới áp suất giảm. Chất thu được được hòa tan trong etyl axetat (3ml), hydro clorua 4M-etyl axetat (3ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng nước natri hydro carbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:0) và etyl axetat-metanol (93:7) được cô dưới áp suất giảm. Chất thu được được hòa tan trong etyl axetat (10ml), axit sulfuric (42mg) được bổ sung vào, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong ethanol (10ml), và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh từ etyl axetat-metanol để thu được sản phẩm đích (180mg) dưới dạng các tinh thể.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,70 (2 H, d), 0,94 (4 H, dd), 1,69 - 2,28 (5 H, m), 2,60 - 2,85 (2 H, m), 2,85 - 3,15 (3 H, m), 3,15 - 3,25 (5 H, m), 3,41 - 3,74 (11 H, m), 3,86-4,20 (1 H, m), 4,20 - 4,52 (2 H, m), 7,18 - 7,48 (2 H, m), 7,53 - 7,84 (2 H, m).

MS (ESI+, m/e) 486 (M+1).

Ví dụ 44

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit 1/2 sulfat



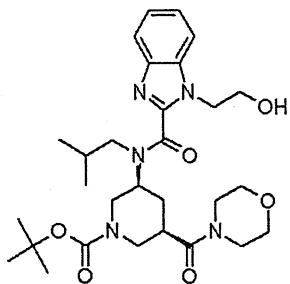
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit (1g) và axit sulfuric (0,055ml) được hòa tan trong etyl axetat (30ml) và etanol (1ml) cùng với gia nhiệt (100°C), và được để yên trong khi làm nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng etyl axetat. Các tinh thể thô thu được (0,37g) được hòa tan trong etyl axetat (3,75ml) và etanol (1,5ml) cùng với sự gia nhiệt (70°C), và mầm tinh thể được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để yên trong 15 giờ trong khi làm nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc. Các tinh thể được rửa bằng etyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (0,18g) dưới dạng các tinh thể.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,70 (2 H, d), 0,94 (4 H, dd), 1,30 - 1,61 (2 H, m), 1,78 (2 H, dd), 1,86 - 2,02 (1 H, m), 2,02 - 2,21 (1 H, m), 2,58 - 2,85 (2 H, m), 2,89 - 3,02 (1 H, m), 3,15 - 3,21 (3 H, m), 3,25 - 3,65 (17 H, m), 3,98 (1 H, br s), 4,19 - 4,53 (2 H, m), 7,23 - 7,56 (2 H, m), 7,62 - 8,00 (2 H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 39

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(2-hydroxyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat

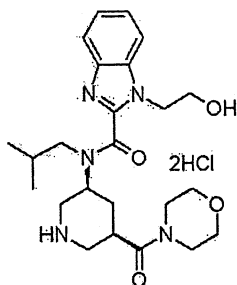


Canxi clorua (650mg) được tạo huyền phù trong etanol (80ml) và natri bohydrua (740mg) được bổ sung vào ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 15 phút, dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (1,15g) trong THF (80ml) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước axit xitric 10%, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước natri hydro carbonat bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký silicalgel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:0) - etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 85:15) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (849mg).

MS (ESI+, m/e) 558 (M+1).

Ví dụ 45

1-(2-hydroxyethyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



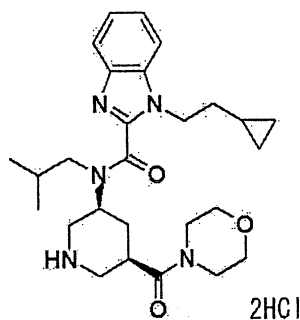
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(2-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (51mg) được hòa tan trong hydro clorua 10%-metanol (4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 41 giờ và được cô để thu được sản

phẩm đích (44mg).

MS (ESI+, m/e) 458 (M+1).

Ví dụ 46

1-(2-xyclopropyletyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



Cho diisopropyl azodicarboxylat (506 μ l) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (257mg), 2-xyclopropyletanol (86mg) và triphenylphosphin (263mg) trong toluen (10ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(2-xyclopropyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat. Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(2-xyclopropyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat thu được được hòa tan trong hydro clorua 4M-etyl axetat (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được cho chạy HPLC điều chế pha ngược và phần cất phân đoạn đã giải hấp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Hydro clorua 4M-etyl axetat (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy

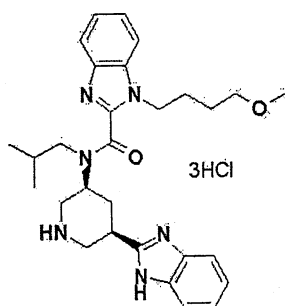
trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (220mg).

MS (ESI+, m/e) 482 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 47).

Ví dụ 47

N-[(3S,5R)-5-(1H-benzimidazol-2-yl)piperidin-3-yl]-1-(4-metoxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit trihydroclorua

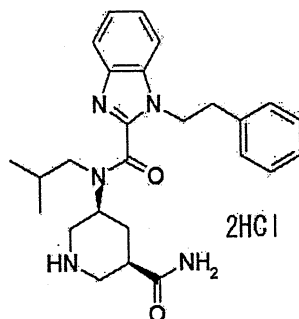


MS (ESI+, m/e) 503 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 48).

Ví dụ 48

N-[(3S,5R)-5-carbamoylpiperidin-3-yl]-N-(2-metylpropyl)-1-(2-phenyletyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

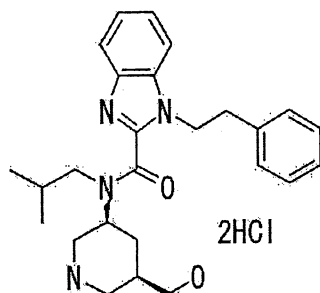


MS (ESI+, m/e) 448 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 21, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 49).

Ví dụ 49

N-[(3S,5R)-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl]-N-(2-methylpropyl)-1-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua

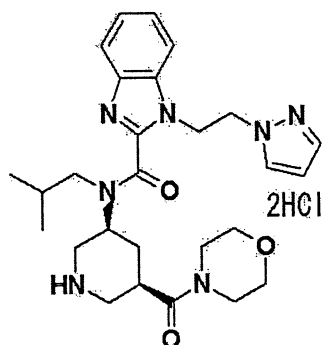


MS (ESI+, m/e) 435 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 50-51).

Ví dụ 50

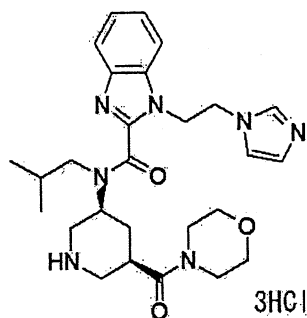
N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 508 (M+1).

Ví dụ 51

1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid trihydroclorua



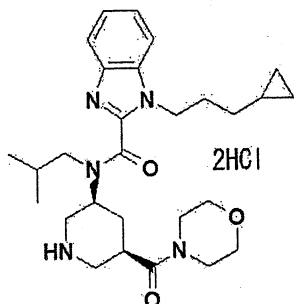
MS (ESI+, m/e) 508 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 46, thu được hợp chất sau đây (ví dụ

52).

Ví dụ 52

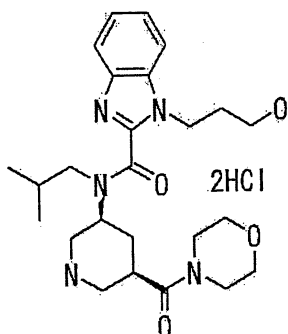
1-(3-cyclopropylpropyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 496 (M+1).

Ví dụ 53

1-(3-hydroxypropyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



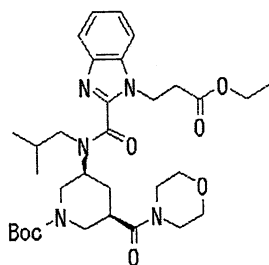
Cho diisopropyl azodicarboxylat (202 μ l) vào dung dịch hỗn hợp chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (103mg), propan-1,3-diol (152mg) và triphenylphosphin (105mg) trong toluen (5ml) và THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước natri bicarbonat, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(3-hydroxypropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat. Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(3-hydroxypropyl)-

1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat thu được được hòa tan trong hydro clorua 10-20% - metanol (3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (22mg).

MS (ESI+, m/e) 472 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 40

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(3-etoxy-3-oxopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



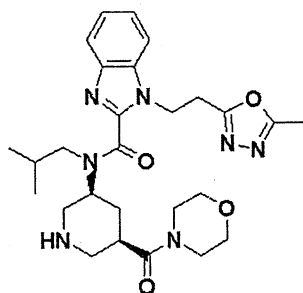
Cho xesi carbonat (489mg) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (257mg) và etyl 3-bromopropanoat (181mg) trong N,N-dimetylaxetamit (5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 15 giờ. Etyl 3-bromopropanoat (181mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy tiếp ở 70°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 6:4) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (225mg).

MS (ESI+, m/e) 614 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 20, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 54).

Ví dụ 54

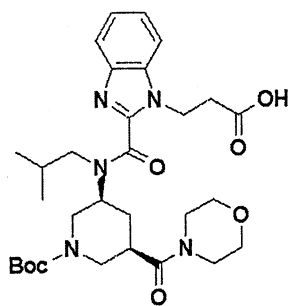
1-[2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 41

Axit 3-(2-{[(3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl](2-metylpropyl)carbonyl}-1H-benzimidazol-1-yl)propanoic

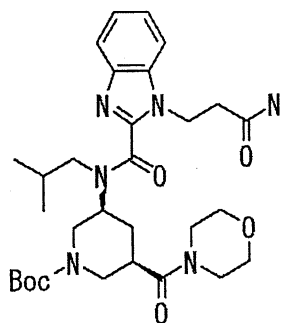


Cho dung dịch nước natri hydroxit 2M vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(3-etoxy-3-oxopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (225mg) trong etanol (5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng axit clohydric 1M, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (215mg).

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 43

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(3-amino-3-oxopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat

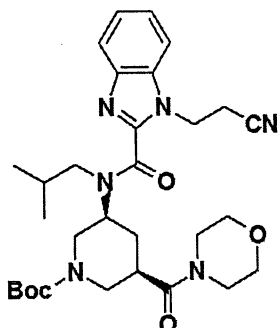


Axit 3-(2-{{[(3S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl](2-metylpropyl)carbamoyl}}-1H-benzimidazol-1-yl)propanoic (215mg) và muối 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol amoni (84mg) được hòa tan trong DMF (5ml), WSC· HCl (142mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng với dung dịch nước axit xitric 10% và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước natri bicarbonat và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (199mg).

MS (ESI+, m/e) 585 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 43

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(2-xyanoetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



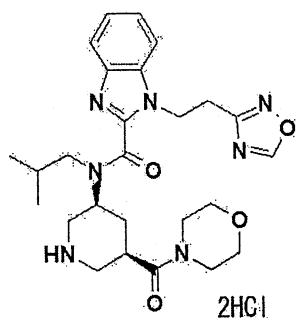
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(3-amino-3-oxopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (233mg) được hòa tan trong pyridin (5ml), trifloaxetic anhydrit (116μl) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và pha loãng bằng etyl axetat. Axit clohydric 1M được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước natri bicarbonat và nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký silicalgel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 7:3) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (197mg).

MS (ESI+, m/e) 567 (M+1).

Ví dụ 55

N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



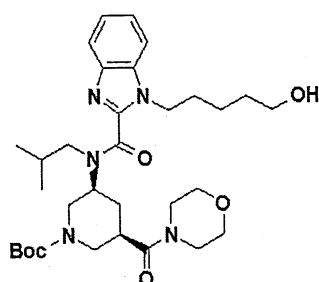
Hydroxylamin hydroclorua (125mg) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (5ml), natri hydro carbonat (463mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(2-xyanoetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (100mg) trong dimetyl sulfoxit (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong trimetyl ortoformat (5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho chạy sắc ký silicagel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-metylpropyl){1-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl]amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat. Tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-metylpropyl){1-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-1H-benzimidazol-2-yl}carbonyl]amino]-5-(morpholin-

4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat thu được được hòa tan trong hydro clorua 4M-ethyl axetat (3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được cho chạy HPLC điều chế pha ngược và phần cất phân đoạn đã giải hấp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. hydro clorua 4M-ethyl axetat (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (35mg).

MS (ESI+, m/e) 510 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 44

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(5-hydroxypentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat

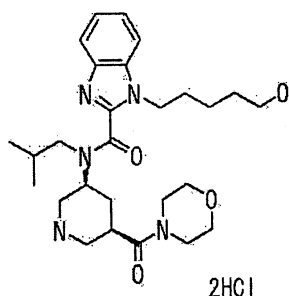


Cho diisopropyl azodicarboxylat (910μl) vào dung dịch hỗn hợp chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (308mg), pentan-1,5-diol (1,25g) và triphenylphosphin (472mg) trong toluen (10ml)-THF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng ethyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (250mg).

MS (ESI+, m/e) 600 (M+1).

Ví dụ 56

1-(5-hydroxypentyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua

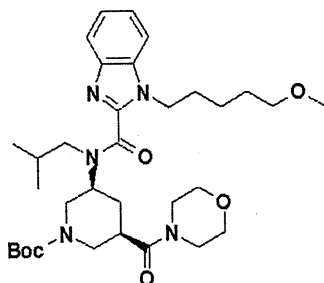


Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(5-hydroxypentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (100mg) được hòa tan trong hydro clorua 10-20% - metanol (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được cho chạy HPLC điều chế pha ngược và phân đoạn giải hấp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Hydro clorua 10-20% - metanol (3ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (34mg).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 45

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(5-metoxypentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



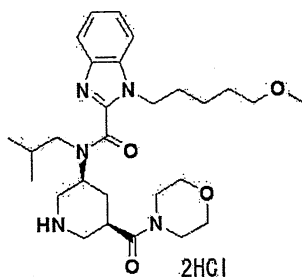
Cho metansulfonyl clorua (725μl) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(5-hydroxypentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (150mg) và trietylamin (70μl)

trong tetrahydrofuran (5ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước natri bicarbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (5ml), dung dịch natri metoxit 28%-metanol (482mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (123mg).

MS (ESI+, m/e) 614 (M+1).

Ví dụ 57

1-(5-metoxypentyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



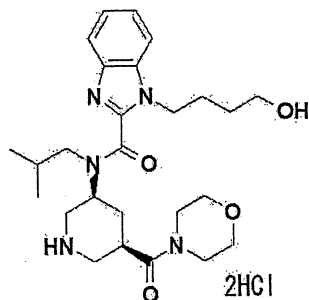
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(5-metoxypentyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (123mg) được hòa tan trong hydro clorua 4M-etyl axetat (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được cho chạy HPLC điều chế pha ngược và phân đoạn giải hấp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Hydro clorua 4M-etyl axetat (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (76mg).

MS (ESI+, m/e) 514 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 56, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 58).

Ví dụ 58

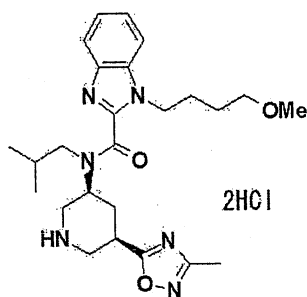
1-(4-hydroxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1).

Ví dụ 59

1-(4-metoxybutyl)-N-[(3S,5R)-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-3-yl]-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



Axit (3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-[[1-(4-metoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-3-carboxylic (265mg), N-hydroxy axetamidin (56mg), 1H-benzotriazol-1-ol (95mg) và N,N-diisopropyletylamin (259μl) được hòa tan trong DMF (10ml), WSC· HCl (144mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong toluen (15ml), và hỗn hợp này được hồi lưu trong khi gia nhiệt

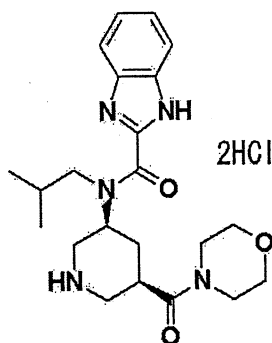
trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:1) được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (324mg). Tert-butyl (3S,5R)-3-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat thu được được hòa tan trong hydro clorua 4M-etyl axetat (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (3ml), hydro clorua 4M-etyl axetat (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (74mg).

MS (ESI+, m/e) 469 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 60).

Ví dụ 60

N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



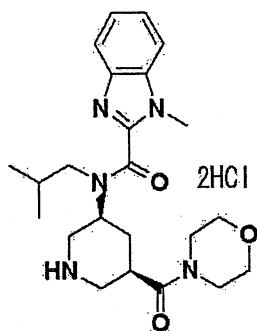
MS (ESI+, m/e) 414 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất sau

đây (ví dụ 61).

Ví dụ 61

1-metyl-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

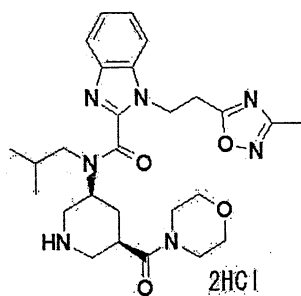


MS (ESI+, m/e) 428 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 62).

Ví dụ 62

1-[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

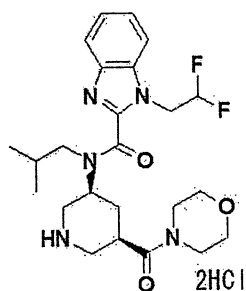


MS (ESI+, m/e) 524 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 63-64).

Ví dụ 63

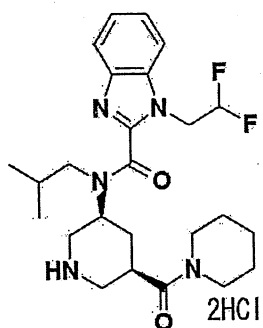
1-(2,2-difloetyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 478 (M+1).

Ví dụ 64

1-(2,2-difloetyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(piperidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

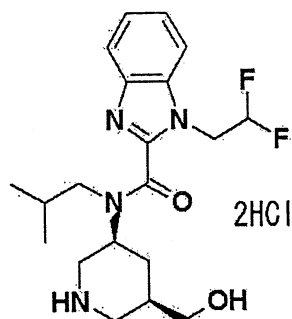


MS (ESI+, m/e) 476 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 21, thu được hợp chất sau đây (ví dụ 65).

Ví dụ 65

1-(2,2-difloetyl)-N-[(3S,5R)-5-(hydroxymetyl)piperidin-3-yl]-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

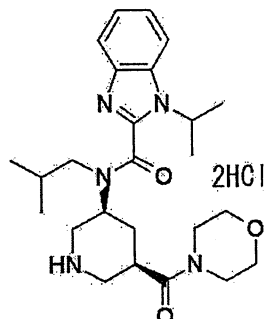


MS (ESI+, m/e) 395 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 66-68).

Ví dụ 66

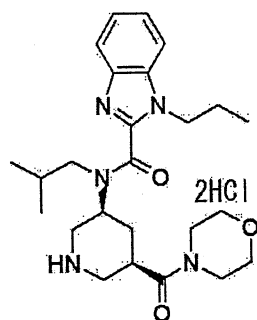
1-(1-metyletyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1).

Ví dụ 67

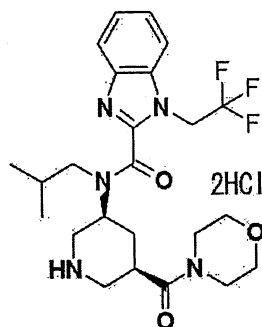
N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-propyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1).

Ví dụ 68

N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



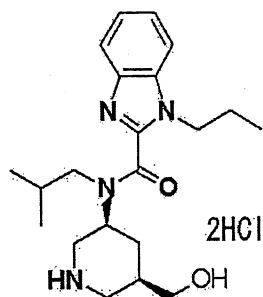
MS (ESI+, m/e) 496 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 21, thu được các hợp chất

dưới đây (các ví dụ 69-70).

Ví dụ 69

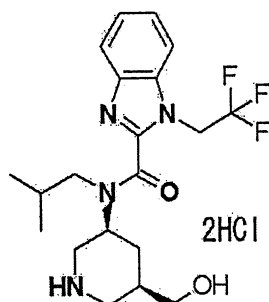
N-[(3S,5R)-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl]-N-(2-methylpropyl)-1-propyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 373 (M+1).

Ví dụ 70

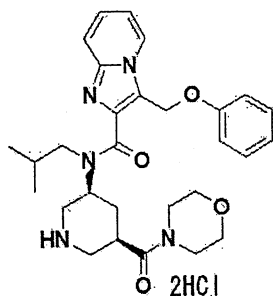
N-[(3S,5R)-5-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl]-N-(2-methylpropyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 413 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 46

N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-3-(phenoxy-methyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamid dihydroclorua



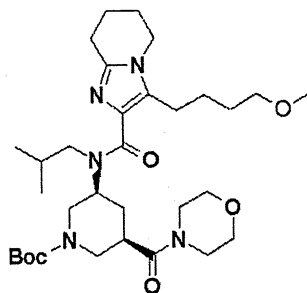
Tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-methylpropyl){[3-(phenoxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl}amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (290mg) được hòa tan trong hydro clorua 4M-etyl axetat (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (278mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,63-0,97 (6H, m), 1,74-2,45 (3H, m), 2,81-4,66 (17H, m), 5,51-5,61 (2H, m), 6,95-7,11 (3H, m), 7,19-7,38 (3H, m), 7,56-7,81 (2H, m), 8,57-8,69 (1H, m), 9,07-9,69 (2H, m).

MS (ESI+, m/e) 520 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 47

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[3-(4-metoxibutyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl](2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



Etyl 3-(4-metoxibutyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (56mg) được hòa tan trong etanol (5ml), liti hydroxit monohydrat (42mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 8N (0,1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 15 giờ, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril (5ml), tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-methylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (74mg), N,N-diisopropyletylamin (172 μl) và clo-N,N,N',N'-tetrametylformamidini hexaflophosphat (112mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được pha loãng với nước natri bicarbonat, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và

phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (26mg).

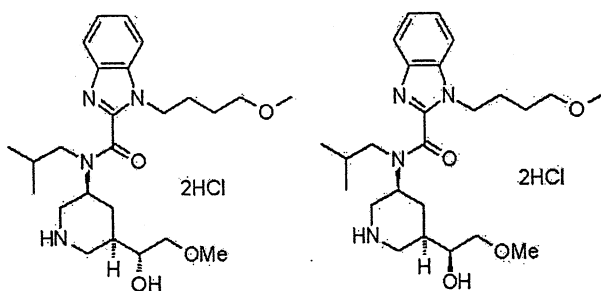
MS (ESI+, m/e) 604 (M+1).

Ví dụ 72

N-{(3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxy-2-metoxyletyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxyletyl)-N-(2-metylepropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 72-1)

và

N-{(3S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxy-2-metoxyletyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxyletyl)-N-(2-metylepropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 72-2)



Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxy-2-metoxyletyl)-5-[[1-(4-metoxyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylepropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (7,3g) và vinyl axetat (146ml) được hòa tan trong isopropanol (292ml), lipaza (Toyobo, LIP-301, 20g) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Xác nhận phản ứng hoàn toàn bằng HPLC, và hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cất phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp phần giải hấp thứ nhất (3,76g) và hợp phần giải hấp thứ hai (3,15g). Hợp phần giải hấp thứ nhất được xác nhận là hợp chất của ví dụ 33-1 trong đó nhóm hydroxyl được axetyl hóa và hợp phần giải hấp thứ hai (99,9%de) là hợp chất của ví dụ 33-2.

Hợp phần giải hấp thứ nhất thu được (100mg) được hòa tan trong metanol (1ml), dung dịch nước natri hydroxit 1M (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit clohydric 1M (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và metanol được làm bay hơi dưới áp suất

giảm. Chất cô được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etanol (1ml), axit clohydric 12M (0,50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (52mg) của hợp chất ví dụ 72-1.

Số liệu phổ của ví dụ 72-1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,95 (4 H, dd), 1,38 - 1,63 (2 H, m), 1,66 - 1,86 (3 H, m), 1,86 - 2,04 (1 H, m), 2,12 (2 H, dd), 2,59 - 2,91 (1 H, m), 3,02 (1 H, d), 3,09 - 3,22 (4 H, m), 3,24 - 3,39 (9 H, m), 3,50 (2 H, br s), 3,62 (1 H, br s), 4,15 (2 H, br s), 4,21 - 4,39 (2 H, m), 7,15 - 7,53 (2 H, m), 7,55 - 7,87 (2 H, m), 8,33 - 9,18 (1 H, m), 9,43 (1 H, br s).

MS (ESI+, m/e) 461 (M+1).

Hợp phần giải hấp thứ hai thu được (447mg) được hòa tan trong etanol (1ml), axit clohydric 12M (0,70ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (365mg) của hợp chất ví dụ 72-2.

Số liệu phổ của ví dụ 72-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,81 - 1,12 (4 H, m), 1,31 - 1,61 (2 H, m), 1,62 - 1,98 (5 H, m), 1,98 - 2,23 (2 H, m), 2,57 - 2,87 (1 H, m), 3,14 (1 H, d), 3,18 - 3,23 (3 H, m), 3,23 - 3,39 (10 H, m), 3,39 - 3,63 (3 H, m), 4,23 - 4,38 (3 H, m), 7,16 - 7,51 (2 H, m), 7,55 - 7,86 (2 H, m), 8,29 - 9,11 (1 H, m), 9,38 (1 H, br s).

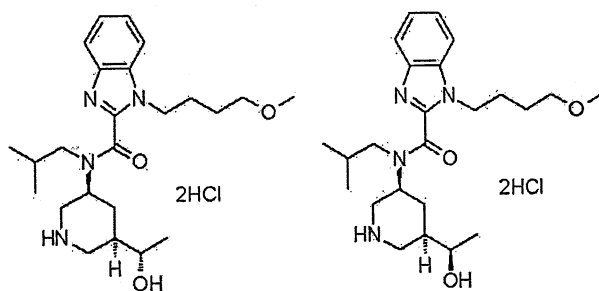
MS (ESI+, m/e) 461 (M+1).

Ví dụ 73

N-{(3S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxyetyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua (ví dụ 73-1)

và

N-{(3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]piperidin-3-yl}-1-(4-methoxybutyl)-N-(2-methylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 73-2)



Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxyethyl)-5-[[[1-(4-methoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(2-methylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (39,95g) và vinyl axetat (789ml) được hòa tan trong isopropanol (1,6 l), lipaza (Toyobo, LIP-301, 120g) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Xác nhận phản ứng hoàn toàn bằng HPLC, và hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 1:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp phần giải hấp thứ nhất (23,3g) và hợp phần giải hấp thứ hai (18,3g). Hợp phần giải hấp thứ nhất được xác nhận là hợp chất của ví dụ 34-1 trong đó nhóm hydroxyl được axetyl hóa, và hợp phần giải hấp thứ hai (99,8%de) là giống như hợp chất của ví dụ 34-2.

Hợp phần giải hấp thứ nhất thu được (100mg) được hòa tan trong metanol (1ml), dung dịch nước natri hydroxit 1M (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit clohydric 1M (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cô được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etanol (1ml), axit clohydric 12M (0,50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (75mg) của hợp chất ví dụ 73-1.

Số liệu phổ của ví dụ 73-1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,72 (3 H, dd), 0,84 - 1,18 (7 H, m), 1,45 - 1,66 (3 H, m), 1,67 - 1,98 (3 H, m), 2,00 - 2,19 (2 H, m), 2,54 - 2,81 (1 H, m), 2,92 - 3,23 (5 H, m), 3,25 - 3,40 (4 H, m), 3,40 - 3,70 (3 H, m), 4,07 - 4,47 (3 H, m), 7,23 - 7,51 (2 H, m), 7,54 - 7,91 (2 H, m), 8,56 - 9,55 (1 H, m), 9,86 (1 H, d).

MS (ESI+, m/e) 431 (M+1).

Hợp phần giải hấp thứ hai thu được (1,0g) được hòa tan trong dung dịch metanol chứa hydro clorua 10% (40ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (0,86g) của hợp chất ví dụ 73-2.

Số liệu phổ của ví dụ 73-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (3 H, dd), 0,94 (3 H, d), 1,09 (3 H, dd), 1,27 - 1,64 (3 H, m), 1,70 (1 H, s), 1,74 - 2,00 (4 H, m), 2,00 - 2,29 (1 H, m), 2,54 - 2,76 (1 H, m), 3,11 (1 H, d), 3,20 (4 H, d), 3,24 - 3,62 (7 H, m), 4,32 (3 H, d), 7,16 - 7,54 (2 H, m), 7,72 (2 H, q), 8,27 - 9,22 (1 H, m), 9,36 - 9,56 (1 H, m).

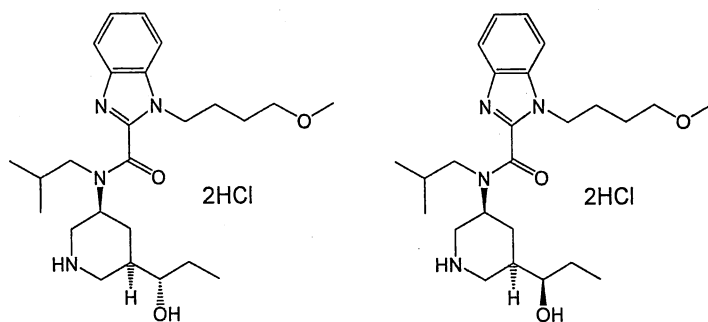
MS (ESI+, m/e) 431 (M+1).

Ví dụ 74

N-{(3S,5R)-5-[(1S)-1-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 74-1)

và

N-{(3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxypropyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid dihydroclorua (ví dụ 74-2)



Tert-butyl (3R,5S)-3-(1-hydroxypropyl)-5-[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (16,4g)

và vinyl axetat (328ml) được hòa tan trong isopropanol (656ml), lipaza (Toyobo, LIP-301, 65,6g) và rây phân tử 4A (65,6g) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 77 giờ. Lipaza (Toyobo, LIP-301, 8,2g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 118 giờ. Lipaza (Toyobo, LIP-301, 16,4g) lại được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 140 giờ. Lipaza (Toyobo, LIP-301, 16,4g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 333 giờ. Xác nhận phản ứng hoàn toàn bằng HPLC, và hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 1:9 - 3:2) được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp phần giải hấp thứ nhất (9,5g) và hợp phần giải hấp thứ hai (8,0g). Hợp phần giải hấp thứ nhất được xác nhận là hợp chất của ví dụ 35-1 trong đó nhóm hydroxyl được axetyl hóa, và hợp phần giải hấp thứ hai (99,7%de) là giống như hợp chất của ví dụ 35-2.

Hợp phần giải hấp thứ nhất thu được (100mg) được hòa tan trong metanol (1ml), dung dịch nước natri hydroxit 1M (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit clohydric 1M (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cô được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etanol (1ml), axit clohydric 12M (0,50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (62mg) của hợp chất ví dụ 74-1.

Số liệu phổ của ví dụ 74-1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,79 - 1,11 (7 H, m), 1,32 - 1,58 (4 H, m), 1,60 - 1,68 (1 H, m), 1,70 - 1,85 (3 H, m), 1,87 - 2,20 (2 H, m), 2,59 - 2,87 (1 H, m), 3,00 (1 H, d), 3,08 - 3,23 (4 H, m), 3,23 - 3,41 (6 H, m), 3,49 (1 H, d), 3,89 - 4,23 (2 H, m), 4,23 - 4,55 (2 H, m), 7,16 - 7,52 (2 H, m), 7,55 - 7,86 (2 H, m), 8,24

- 9,18 (1 H, m), 9,21 - 9,57 (1 H, m).

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1).

Hợp phần giải hấp thứ hai thu được (0,85g) được hòa tan trong etanol (2ml), axit clohydric 12M (1,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong etanol, và etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được sản phẩm đích (0,64g) của ví dụ hợp chất 74-2.

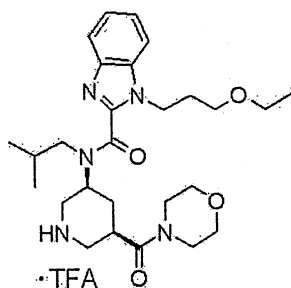
Số liệu phổ của ví dụ 74-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (2 H, dd), 0,78 - 1,01 (7 H, m), 1,26 - 1,66 (4 H, m), 1,66 - 1,86 (4 H, m), 1,93 (1 H, d), 2,02 - 2,23 (1 H, m), 2,53 - 2,84 (1 H, m), 3,03 - 3,24 (5 H, m), 3,31 (5 H, q), 3,37 - 3,56 (2 H, m), 4,16 (2 H, br s), 4,22 - 4,44 (2 H, m), 7,16 - 7,54 (2 H, m), 7,54 - 7,87 (2 H, m), 8,16 - 9,27 (1 H, m), 9,36 - 9,84 (1 H, m).

MS (ESI+, m/e) 445 (M+1).

Ví dụ 75

1-(3-etoxypropyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



Dung dịch 0,16M (500 μl , 80 μmol) chứa tert-butyl (3S,5R)-3-[(2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat trong toluen, dung dịch 0,32M (500 μl , 160 μmol) chứa triphenylphosphin trong toluen, và dung dịch 0,32M (500 μl , 160 μmol) chứa 3-etoxypropan-1-ol trong toluen được trộn lẫn, diisopropyl azodicarboxylat (30 μl , 160 μmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch axit clohydric 4N

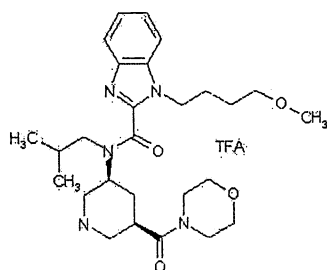
-ethyl axetat (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 4N (2,0ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được làm trung hòa và chiết. Lớp hữu cơ được tách bằng thiết bị Phase Septube lớp trên (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất). Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong DMSO-metanol (theo tỷ lệ 1:1) (1ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế. Phần cất phân đoạn mong muốn được cô, và phần cặn được pha loãng với dung dịch nước canxi carbonat và được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38,4mg).

MS (ESI⁺): 500 (M+H).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 75, thu được các hợp chất dưới đây (các ví dụ 76-90).

Ví dụ 76

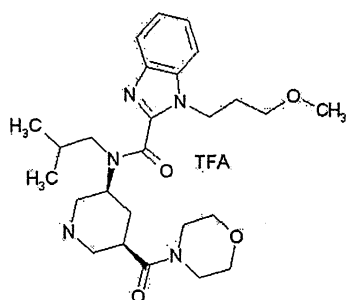
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI⁺, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ 77

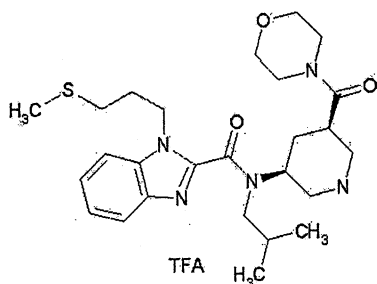
1-(3-metoxypropyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 486 (M+1).

Ví dụ 78

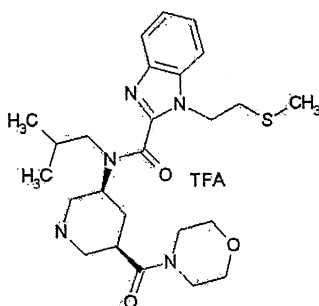
N-(2-metylpropyl)-1-[3-(metylsulfanyl)propyl]-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 502 (M+1).

Ví dụ 79

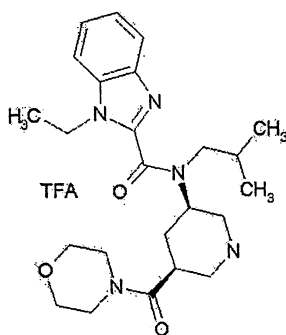
N-(2-metylpropyl)-1-[2-(metylsulfanyl)etyl]-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 488 (M+1).

Ví dụ 80

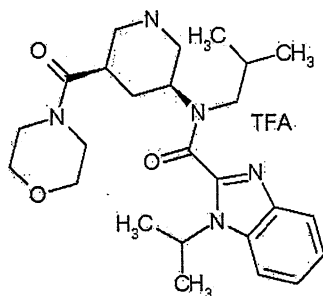
1-etyl-N-(2-metylpropyl)-N-[(3R,5S)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 442 (M+1).

Ví dụ 81

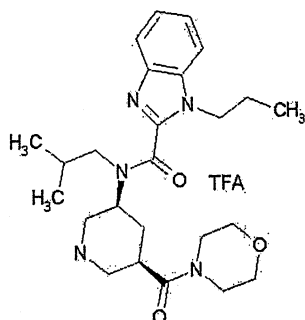
1-(1-metyletyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1).

Ví dụ 82

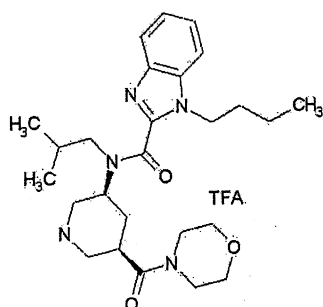
N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-propyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 456 (M+1).

Ví dụ 83

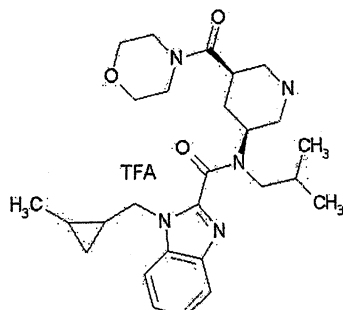
1-butyl-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 470 (M+1).

Ví dụ 84

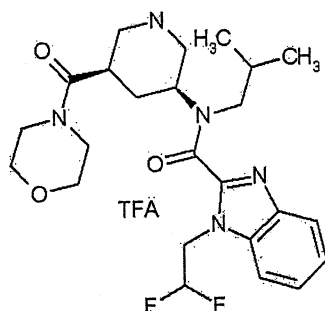
1-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 482 (M+1).

Ví dụ 85

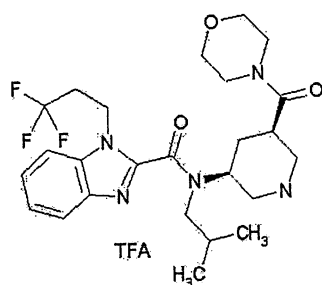
1-(2,2-difluoetyl)-N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 478 (M+1).

Ví dụ 86

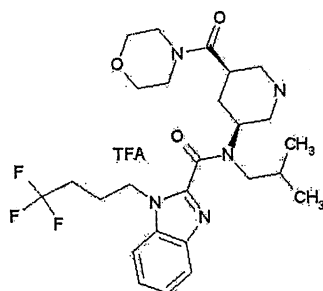
N-(2-methylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 510 (M+1).

Ví dụ 87

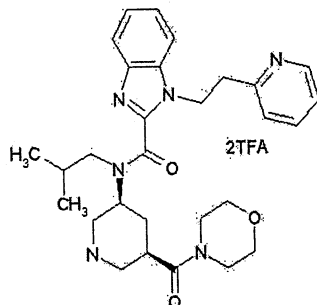
N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 524 (M+1).

Ví dụ 88

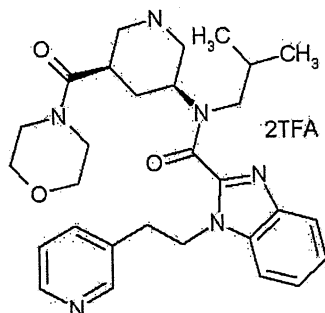
N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit ditrifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 519 (M+1).

Ví dụ 89

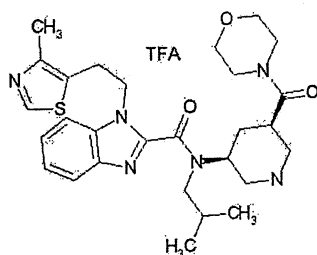
N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1-(2-(pyridin-3-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit ditrifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 519 (M+1).

Ví dụ 90

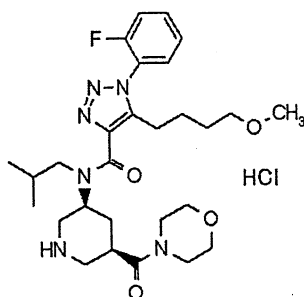
N-(2-metylpropyl)-1-[2-(4-metyl-1,3-thiazol-5-yl)etyl]-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit trifloaxetat



MS (ESI+, m/e) 539 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 48

1-(2-flophenyl)-5-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit hydroclorua



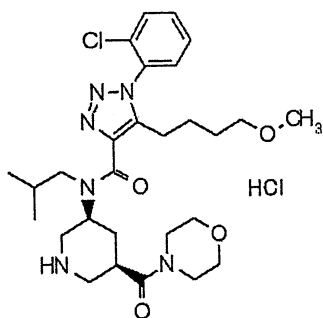
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(2-flophenyl)-5-(4-metoxibutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (85mg) được hòa tan trong etyl axetat (0,5ml), dung dịch hydro clorua 4N-etyl axetat (0,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (70mg).

MS (ESI+, m/e) 545 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,78-0,85 (3H, m), 0,90-0,95 (3H, m), 1,36 (4H, br s), 1,99-2,46 (3H, m), 2,71 (2H, br s), 2,95 (1H, t), 3,09-3,13 (5H, m), 3,23-3,33 (6H, m), 3,51-3,65 (8H, m), 4,20-4,63 (1H, m), 7,51 (1H, t), 7,63 (1H, t), 7,73-7,87 (2H, m), 9,62 (2H, br s).

Ví dụ tham chiếu 49

1-(2-clophenyl)-5-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit hydroclorua



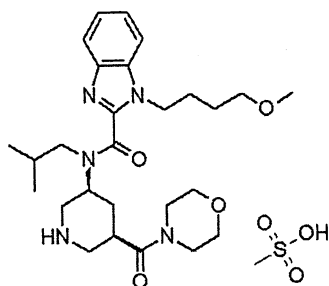
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(2-clophenyl)-5-(4-metoxibutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]carbonyl](2-metylpropyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (280mg) được hòa tan trong etyl axetat (0,5ml), dung dịch hydroclorua 4N-etyl axetat (0,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (245mg).

MS (ESI+, m/e) 562 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,82-0,85 (3H, m), 0,90-0,97 (3H, m), 1,41 (4H, br s), 1,98-2,17 (3H, m), 2,68 (2H, br s), 2,95-3,07 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,27-3,43 (6H, m), 3,55-3,64 (8H, m), 4,28-4,71 (1H, m), 7,69 (1H, t), 7,75-7,82 (2H, m), 7,87 (1H, d), 9,67 (2H, br s).

Ví dụ 91

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit metansulfonat



1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-

ylcarbonyl) piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit (208mg) được hòa tan trong ethyl axetat (2ml), dung dịch chứa axit metansulfonic (40 μ l) trong ethyl axetat (1ml) được bổ sung vào ở 75°C, hexan (1ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu và giữ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và làm khô ở 70°C trong 3 giờ để thu được sản phẩm đích (158mg).

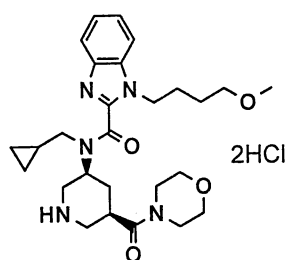
MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

điểm nóng chảy: 144,4°C.

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được hợp chất của ví dụ tham chiếu 50.

Ví dụ tham chiếu 50

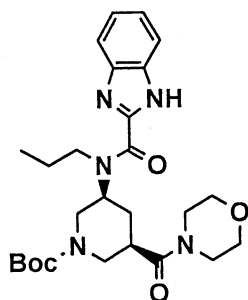
N-(xyclopropylmetyl)-1-(4-metoxibutyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 498 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 51

Tert-butyl (3S,5R)-3-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(propyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



2-(trichlometyl)-1H-benzimidazol (1,09g) và tert-butyl (3R,5S)-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-5-(propylamino)piperidin-1-carboxylat (1,49g) được hòa

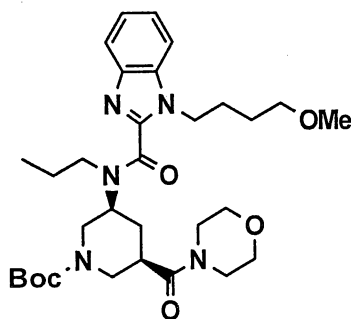
tan trong THF (120ml), natri hydro carbonat (3,52g) và nước (60ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước natri bicarbonat, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 2:8 - 10:0) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (1,97g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,88-1,06 (3H, m), 1,30-1,54 (9H, m), 1,59-1,91 (3H, m), 1,92-2,48 (2H, m), 2,68-3,21 (3H, m), 3,26-4,00 (9H, m), 4,01-4,56 (3H, m), 7,28-7,45 (2H, m), 7,47-7,61 (1H, m), 7,60- 7,89 (1H, m), 10,43-11,17 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

Ví dụ tham chiếu 52

Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl}(propyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl (3S,5R)-3-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)(propyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (1,97g) và 4-metoxybutyl metansulfonat (754mg) được hòa tan trong DMA (50ml), xesi carbonat (1,93g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel bazơ, và phần cắt phân đoạn được giải hấp bằng etyl axetat-hexan (theo tỷ lệ 0:10 - 5:5) được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm đích (2,19g).

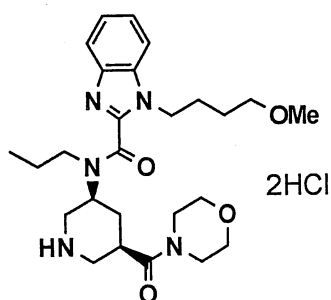
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,64-1,08 (3H, m), 1,29-1,53 (9H, m), 1,54-1,72 (3H,

m), 1,75-2,40 (5H, m), 2,49-3,21 (5H, m), 3,22-3,90 (14H, m), 4,00-4,52 (4H, m), 7,27-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, t), 7,54-7,84 (1H, m).

MS (ESI+, m/e) 586 (M+1).

Ví dụ 92

1-(4-metoxibutyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-N-propyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



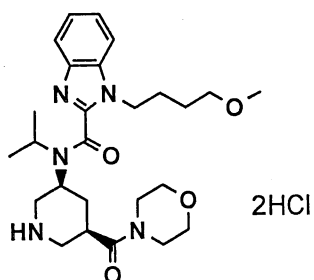
Tert-butyl (3S,5R)-3-[[[1-(4-metoxibutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbonyl](propyl)amino]-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat (2,19g) được hòa tan trong hydro clorua 4M-etyl axetat (20ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm đích (2,09g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,59-1,00 (3H, m), 1,38-1,88 (6H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 2,16-2,36 (1H, m), 2,85-3,88 (20H, m), 4,22-4,57 (3H, m), 7,24-7,44 (2H, m), 7,59-7,82 (2H, m), 8,46-9,94 (2H, m).

Theo cách tương tự như trong ví dụ 57, thu được hợp chất của ví dụ 93.

Ví dụ 93

1-(4-metoxibutyl)-N-(1-metyletyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua

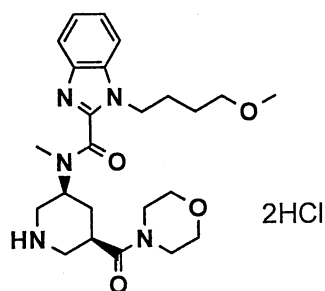


MS (ESI+, m/e) 486 (M+1).

Theo cách tương tự như trong ví dụ tham chiếu 18, thu được các hợp chất của ví dụ 94 và ví dụ 95.

Ví dụ 94

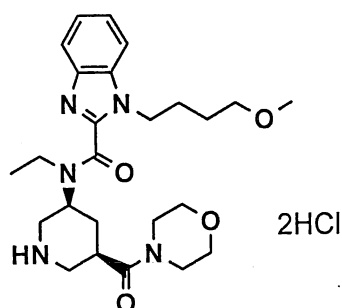
1-(4-metoxibutyl)-N-metyl-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 458 (M+1).

Ví dụ 95

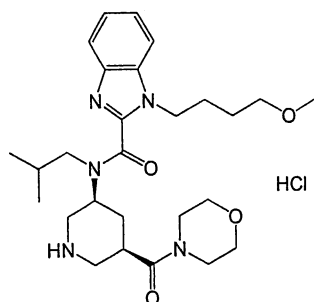
N-etyl-1-(4-metoxibutyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit dihydroclorua



MS (ESI+, m/e) 472 (M+1).

Ví dụ 96

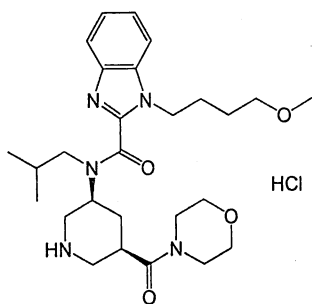
1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hydroclorua



1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit (24,4g) được hòa tan trong etyl axetat (225ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 55°C. Hydro clorua 4M-etyl axetat (12,8ml) được bổ sung từng giọt vào, và chất kết tủa được hòa tan ở nhiệt độ giống nhau. Sau khi xác nhận đã hòa tan, heptan (75ml) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C. Mầm tinh thể (45mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C, và heptan (150ml) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, dần dần được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Các tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat-heptan (90ml), và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C để thu được sản phẩm đích (15,3g).

Ví dụ 97

1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hydroclorua



1-(4-metoxibutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl) piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hydroclorua (3,0g) được tạo huyền phù trong 2-propanol-etyl axetat (25,5ml), và được hòa tan bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ từ 40 đến 50°C. Heptan (10,5ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ giống nhau, và hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 30 đến 40°C, và tinh thể mầm (3,0mg) được bổ sung vào. Heptan (7ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ giống nhau, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ từ 45 đến 50°C. 2-propanol-etyl axetat-heptan (12ml) được bổ sung từng giọt vào, heptan (9ml) được bổ sung tiếp từng giọt vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt

nhệt độ từ 50 đến 60°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 5°C hoặc thấp hơn, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat-heptan (15ml) được làm lạnh xuống 5°C hoặc thấp hơn, và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C để thu được sản phẩm đích (2,6g).

MS (ESI+, m/e) 500 (M+1).

điểm nóng chảy: 158°C.

Ví dụ điều chế tham chiếu 1

(1) hợp chất của ví dụ tham chiếu 10	10,0g
(2) Lactosa	70,0g
(3) Tinh bột ngô	50,0g
(4) Tinh bột tan	7,0g
(5) Magie stearat	3,0g

10,0g hợp chất của ví dụ tham chiếu 10 và 3,0g magie stearat được tạo hạt với 70ml dung dịch nước chứa tinh bột tan (7,0g dưới dạng tinh bột tan) sau đó và hỗn hợp này được làm khô và trộn với 70,0g lactosa và 50,0g tinh bột ngô (thành phần bất kỳ trong các lactosa, tinh bột ngô, tinh bột tan và magie stearat là sản phẩm phù hợp với Dược điển Nhật Bản sửa đổi lần thứ 14). Hỗn hợp này được nén để thu các viên nén.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thu renin người bằng cách biểu hiện preprorenin (1–406) trong tế bào động vật, xử lý prorenin (24–406) có chứa trong dịch nuôi cấy nổi lên trên bề mặt với trypsin, và thu lấy loại hoạt hóa (67–406).

(1) Cấu trúc của vector biểu hiện thận

ADN plasmit để biểu hiện thận người trong các tế bào HEK293 được điều chế như sau. PCR được thực hiện bằng cách sử dụng cADN trong thận ở người (Clontech Laboratories, Inc., Marathon Ready cDNA) làm khuôn mẫu và sử dụng hai ADN tổng hợp (5'-AAGCTTATGGATGGATGGAGA-3'; SEQ ID No.1, và 5'-GGATCCTCAGCGGGCCAAGGC-3'; SEQ ID No.2), và các đoạn thu được được tách dòng bằng cách sử dụng kit tách dòng TOPO TA (của hãng Invitrogen

Corp.). Các đoạn thu được được phân tách dòng thành pcDNA3.1(+) mà được phân cắt bằng HindIII và BamHI, nhờ vậy thu được ADN plasmit dùng cho việc biểu hiện preprorenin ở người (pcDNA3.1(+)/hREN).

(2) Cấu trúc của vector biểu hiện angiotensinogen

ADN plasmit để biểu hiện angiotensinogen ở người trong các tế bào HEK293 được điều chế như sau. PCR được thực hiện sử dụng cADN ở gan người (Clontech Laboratories, Inc., Marathon Ready cADN) làm khuôn và sử dụng hai ADN tổng hợp (5'-AAGCTTATGCGGAAGCGAGCACCCCAGTCT-3'; SEQ ID No.3, và 5'-GGATCCTCACTTGTCATCGTCGTCCTTGTAGTCTGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGC-3'; SEQ ID No.4), và các đoạn thu được được tách dòng bằng cách sử dụng kit tách dòng TOPO TA (của hãng Invitrogen Corp.). Các đoạn thu được được phân tách dòng thành pcDNA3.1(+) mà đã được phân cắt bằng HindIII và BamHI, nhờ đó thu được ADN plasmit cho việc biểu hiện angiotensinogen ở người có FLAGtag trên C-ở đầu cuối (pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen-FLAG). Sau đó, PCR được thực hiện bằng cách sử dụng pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen-FLAG làm khuôn và sử dụng hai ADN tổng hợp (5'-CCTTAAGCTTCCACCATGCGGAAGCGAGCACCCCAGTCT-3'; SEQ ID No.5, và 5'-TTGGATCCTCATGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGCGG-3'; SEQ ID No.6), và các phân đoạn thu được được tách dòng bằng cách sử dụng kit tách dòng TOPO TA (của hãng Invitrogen Corp.). Các phân đoạn thu được được phân tách dòng thành pcDNA3.1(+) mà đã được phân cắt bằng HindIII và BamHI, nhờ vậy thu được ADN plasmit cho việc biểu hiện angiotensinogen ở người (pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen).

(3) Biểu hiện preprorenin và tinh chế prorenin (24-406)

Biểu hiện preprorenin ở người được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Freestyle 293 Expression System (của hãng Invitrogen Corp.). Theo sách hướng dẫn kèm theo thiết bị biểu hiện loại tự do 293, ADN plasmit để biểu hiện preprorenin ở người (pcDNA3.1(+)/hREN) được thiết kế trong (1) nêu trên được sử dụng để thực hiện việc biểu hiện nhanh bởi các tế bào FreeStyle 293-F. Sau khi truyền nhiễm ADN plasmit, các tế bào được đưa vào môi trường nuôi cấy lắc dưới

các điều kiện 37°C, CO₂ 8% và 125 vòng trên phút trong 3 ngày. Phần phân ước 600 ml của môi trường nuôi cấy được ly tâm ở 2,000 vòng trên phút trong 10 phút để thu được dịch nổi nuôi cấy chứa prorenin (24–406). Dịch nổi nuôi cấy được cô bằng cách lọc qua máy siêu lọc sử dụng màng PM10 (của hãng Millipore, Inc.) đến thể tích khoảng 50ml, và sau đó được thẩm tách axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0). Phần thẩm tách được nạp vào cột RESOURCE Q 6ml (GE Healthcare) được cân bằng với axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0) với một tốc độ chảy 3ml/phút để hấp thu prorenin (24 – 406). Sau khi rửa cột bằng dung dịch đệm được sử dụng để cân bằng, việc giải hấp được thực hiện thông qua gradien tập trung tuyến tính của natri clorua từ 0 M đến 0,4 M. Các phần chứa prorenin (24-406) được thu gom và được cô sử dụng Vivaspın 20 (trọng lượng phân tử giới hạn 10.000; Vivascience, Inc.) đến thể tích khoảng 2ml.

Chất lỏng đã được cô được cho chạy sắc ký lọc gel sử dụng thiết bị HiLoad 16/60 Superdex 200 pg (của hãng GE Healthcare) được cân bằng với axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0) chứa natri clorua 0,15M, với tốc độ chảy 1,4 ml/phút, nhờ vậy thu được 3,6mg prorenin được tinh chế (24–406).

(4) Tinh chế renin kiểu hoạt tính (67-406)

12µg trypsin (Roche Diagnostics Corp.) được bổ sung vào 3,6mg prorenin (24–406) được hòa tan trong 5,2ml axit tris-clohydric 0,1M (độ pH = 8,0), và hỗn hợp này được cho phản ứng ở 28°C trong 55 phút để hoạt hóa renin. Sau phản ứng, 0,4ml chất ức chế trypsin được làm bất động (Pierce Biotechnology, Inc.) được bổ sung vào để loại bỏ trypsin được sử dụng trong quá trình hoạt hóa bằng cách hấp phụ. Chất lỏng phản ứng chứa renin loại hoạt tính được cô sử dụng Vivaspın 20 (trọng lượng phân tử cắt 10.000, Vivascience, Inc.), và được pha loãng với 20mM axit tris-clohydric (độ pH = 8,0). Chất lỏng pha loãng được đưa vào cột TSKgel DEAE-5PW (7,5mm I.D. × 75mm, Tosoh Corp.) được làm cân bằng bằng 20mM axit tris-clohydric (độ pH = 8,0) ở tốc độ dòng là 1 ml/phút để hấp phụ renin loại hoạt tính (67–406). Cột này được rửa bằng dung dịch đệm được sử dụng cho quá trình cân bằng, và sau đó được giải hấp bằng gradien nồng độ tuyến tính natri clorua từ 0 M đến 0,3M, nhờ đó thu được 1,5mg sản phẩm renin loại hoạt tính tinh khiết (67–406).

(5) Tinh chế angiotensinogen

Quá trình biểu hiện angiotensinogen của người được tiến hành bằng cách sử dụng hệ biểu hiện FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen Corp.). Theo hướng dẫn sử dụng gắn kèm với FreeStyle 293 Expression System, plasmit ADN để biểu hiện angiotensinogen của người (pcDNA3.1(+)/hAngiotensinogen) được tạo thành trong mục (2) nêu trên được sử dụng để thực hiện việc biểu hiện nhanh bằng các tế bào FreeStyle 293-F. Sau khi chuyển nhiễm plasmit ADN, các tế bào được cho vào môi trường lắc dưới các điều kiện 37°C, 8% CO₂ và 125 vòng trên phút trong 3 ngày. Phần phân ước 600ml của môi trường nuôi cấy được li tâm ở 2.000 vòng trên phút trong 10 phút để thu hồi dịch nổi môi trường nuôi cấy chứa angiotensinogen. Dịch nổi môi trường nuôi cấy này được bổ sung vào amoni sulfat (nồng độ bão hòa 30%), và hỗn hợp này được khuấy kỹ và được li tâm ở 8000 vòng trên phút trong 20 phút. Dịch nổi thu được được bổ sung vào TOYO Pearl butyl 650M (2x5cm, Tosoh Corporation) được làm cân bằng bằng 50mM axit tris-clohydric (độ pH = 8,0) chứa amoni sulfat bão hòa 30%, với tốc độ dòng 25 ml/phút để cho phép hấp phụ. Sau khi rửa bằng đệm cân bằng, angiotensinogen được giải hấp bằng gradien nồng độ tuyến tính từ nồng độ đệm được sử dụng để làm cân bằng đến axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0). Chất giải hấp chứa angiotensinogen được cô và pha loãng liên tục sử dụng Vivaspın 20 (trọng lượng phân tử giới hạn 10.000, Vivascience, Inc.), và chất đệm được thay đổi thành axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0). Chất giải hấp được đưa vào cột RESOURCE Q 6ml (Amersham Biosciences, Inc.) được làm cân bằng bằng axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0) chứa natri clorua 50mM với tốc độ chảy 6ml/phút để hấp phụ angiotensinogen. Sau khi rửa cột bằng dung dịch đệm được sử dụng trong quá trình cân bằng, việc giải hấp được thực hiện bằng gradien nồng độ tuyến tính của natri clorua từ 50mM đến 400mM. Các phần cắt phân đoạn chứa angiotensinogen được thu gom và được cô sử dụng Vivaspın 20 (trọng lượng phân tử giới hạn 10.000, Vivascience, Inc.) đến thể tích còn khoảng 2ml. Chất lỏng được cô được chạy sắc ký lọc gel sử dụng HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) được làm cân bằng bằng axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 8,0) chứa natri clorua 0,15M, với tốc độ chảy 2,0 ml/phút, nhờ đó thu được 7,0mg angiotensinogen tinh khiết.

(6) Đo giá trị ức chế renin

Angiotensinogen nêu trong mục (5) trên đây được sử dụng làm cơ chất cho phép đo hoạt tính renin. 1 μ l mỗi hợp chất thử nghiệm (chứa 100% DMSO) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ (ABgene). Renin được pha loãng với dung dịch đệm cho phản ứng (natri phosphat 20mM (độ pH = 7,4)) đến nồng độ bằng 57 pM, và 14 μ l mỗi dịch pha loãng này được bổ sung vào từng lỗ. Dịch pha loãng được giữ ở 37°C trong 10 phút, và sau đó 5 μ l của mỗi dung dịch 6 μ M chứa angiotensinogen cơ chất được bổ sung vào từng lỗ để khơi mào phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được giữ yên ở 37°C trong 30 phút, và sau đó 20 μ l mỗi dung dịch dừng phản ứng [axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 7,4), 150mM natri clorua, 0,1% BSA, 0,05% Tween 20 và 1 μ M CGP-29287] được bổ sung vào từng lỗ để kết thúc phản ứng, nhờ đó thu được dung dịch phản ứng chứa enzym. Lượng angiotensin I được tạo thành nhờ phản ứng enzym được định lượng bằng thử nghiệm miễn dịch enzym (Enzym Immuno Assay - EIA) được mô tả dưới đây.

Kháng thể kháng angiotensin I (Peninsula Laboratories Inc.) pha loãng 5,000 lần bằng PBS được bổ sung vào từng lỗ của đĩa đen loại 384 lỗ (Nalge Nunc International Co., Ltd.) với lượng 25 μ l, và được để yên qua đêm ở 4°C để làm bất động kháng thể trong đĩa. Dung dịch kháng thể được loại bỏ, dung dịch PBS (100 μ l) chứa 1% BSA được bổ sung vào từng lỗ, và hỗn hợp này được giữ yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo khối. Dung dịch tạo khối được loại bỏ, và mỗi lỗ được rửa 5 lần bằng 100 μ l của Tween20 0,05%-PBS. Dung dịch chuẩn angiotensin I (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được điều chế đến nồng độ 0,156 – 10nM bằng dung dịch enzym phản ứng hoặc đệm [axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 7,4), natri clorua 150mM, BSA 0,1%, Tween20 0,05%] được phân tán vào từng lỗ với lượng 10 μ l. Sau đó, dung dịch angiotensin được biotin hóa I (AnaSpec, 15 μ l) được pha chế đến nồng độ 1,6nM bằng đệm [axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 7,4), natri clorua 150mM, BSA 0,01%, Tween20 0,05%] được bổ sung vào từng lỗ, trộn bằng máy trộn đĩa và giữ yên ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các dung dịch được loại bỏ khỏi mỗi lỗ, và từng lỗ được rửa 5 lần bằng 100 μ l Tween20 0,05%-PBS. Horseradish peroxydaza Streptavidin (PIERCE Biotechnology inc., 25 μ l) được pha loãng đến nồng độ 100ng/ml bằng đệm [axit tris-clohydric 20mM (độ pH = 7,4), natri clorua 150mM, BSA 0,1%, Tween 20 0,05%] được bổ sung vào mỗi lỗ và hỗn hợp này được giữ yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Các dung dịch được loại bỏ khỏi mỗi lỗ, và từng lỗ được rửa 5 lần bằng 100 μ l Tween20 0,05%-PBS. SuperSignal ELISA femto Maximum Sensitivity Substrate (PIERCE Biotechnology Inc.) được bổ sung vào với lượng 25 μ l và mật độ phát quang được đo bằng thiết bị EnVision (Perkin Elmer Inc.). Đường cong phân tích được vẽ từ mật độ phát quang của các lỗ chứa dung dịch chuẩn angiotensin I, và lượng angiotensin I được tạo ra bởi phản ứng enzym được tính toán và được sử dụng làm chỉ số hoạt tính renin.

Trong khi tỷ lệ phản ứng của lỗ mà chỉ được bổ sung 100% DMSO được xác định là tỷ lệ ức chế 0%, và tỷ lệ phản ứng của lỗ mà không chứa angiotensin I được xác định là tỷ lệ ức chế 100%, hoạt tính ức chế reniny của các lỗ mà được bổ sung hợp chất thử nghiệm (chứa 100% DMSO) được tính toán.

(7) Kết quả

Các kết quả được đo theo phương pháp (6) nêu trên được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1

Hoạt tính ức chế renin người

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế (%) ở 0,1 μ M
Ví dụ tham chiếu 11	96
Ví dụ tham chiếu 12	96
Ví dụ 2	97
Ví dụ tham chiếu 18	97
Ví dụ 5	98
Ví dụ 13	98
Ví dụ 14	97
Ví dụ 21	97
Ví dụ 22	97
Ví dụ 33-1	96
Ví dụ 33-2	96
Ví dụ 34-1	94
Ví dụ 34-2	96
Ví dụ 35-1	95
Ví dụ 35-2	90
Ví dụ 43	97
Ví dụ tham chiếu 46	98
Ví dụ tham chiếu 48	97
Ví dụ tham chiếu 49	97

Từ các kết quả của bảng 1, rõ ràng là các hợp chất (I) và (II) của sáng chế có hoạt tính ức chế renin vượt trội.

Ví dụ thử nghiệm 2

(1) Thử nghiệm ức chế renin ex vivo sử dụng khỉ đuôi dài macaca fascicularis

Khỉ đuôi dài macaca fascicularis được sử dụng. Các mẫu máu được thu gom từ tĩnh mạch đùi ở các thời điểm trước khi sử dụng thuốc và 4 giờ sau khi sử dụng thuốc (EDTA-2Na⁺ ở nồng độ cuối cùng là 7,5mmol/l được sử dụng làm chất chống đông). Máu đã thu gom được li tâm sử dụng thiết bị li tâm làm lạnh (máy li tâm 5415R: Eppendorf Co., Ltd.) ở 4°C, 10000 vòng trên phút trong 10 phút, và huyết tương thu được được bảo quản ở -20°C cho đến khi đo thông số. Thuốc được hòa tan trong 0,5% methylxenuloza và được sử dụng qua đường miệng ở 1mg/kg. Hoạt tính renin huyết tương (plasma renin activity -PRA) được đo bằng cách sử dụng bộ kit RIA (renin activity “PRA”: SRL Inc.). PRA được tính theo công thức sau đây.

$$\text{PRA (ng/mL/giờ)} = \frac{(X_{37^{\circ}\text{C}} - X_{4^{\circ}\text{C}})}{\text{Thời gian ủ (giờ)}}$$

$X_{37^{\circ}\text{C}}$: Nồng độ angiotensin I để ủ ở 37°C

$X_{4^{\circ}\text{C}}$: Nồng độ angiotensin I để ủ ở 4°C

PRA ở mỗi thời điểm sau khi sử dụng thuốc được tính dưới dạng phần trăm so với giá trị trước khi sử dụng và được xác định là PRA_%. Hoạt tính ức chế renin của nhóm sử dụng thuốc được tính là tỷ lệ ức chế bằng cách thay đổi PRA_% ở mỗi thời điểm sau khi sử dụng thuốc với PRA_% của nhóm chỉ dùng tá dược.

(2) Kết quả

Các kết quả đo được theo phương pháp (1) nêu trên được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2

Hoạt tính ức chế renin huyết tương khi đuôi dài *Macaca fascicularis*

Ví dụ	Hoạt tính ức chế PPA (% , n=3-7)
Ví dụ 1	93
Ví dụ 2	72
Ví dụ tham chiếu 17	89
Ví dụ tham chiếu 19	89
Ví dụ 4	85
Ví dụ 5	79
Ví dụ 12	77
Ví dụ 14	75
Ví dụ 16	70
Ví dụ 21	78
Ví dụ tham chiếu 31	85
Ví dụ tham chiếu 32	75
Ví dụ 33-1	77
Ví dụ 33-2	90
Ví dụ 34-1	90
Ví dụ 34-2	54
Ví dụ 35-1	86
Ví dụ 35-2	71
Ví dụ 36	79
Ví dụ tham chiếu 48	67
Ví dụ tham chiếu 49	62
Ví dụ tham chiếu 50	77
Ví dụ 92	84

Từ các kết quả của Bảng 2, rõ ràng là các hợp chất (I) và (II) của sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế một cách vượt trội và lâu dài đối với renin trong huyết tương của khỉ đuôi dài *Macaca fascicularis* mà được sử dụng thuốc.

Danh mục trình tự

[SEQ ID NO: 1] đoạn mồi

[SEQ ID NO: 2] đoạn mồi

[SEQ ID NO: 3] đoạn mồi

[SEQ ID NO: 4] đoạn mồi

[SEQ ID NO: 5] đoạn mồi

[SEQ ID NO: 6] đoạn mồi

[SEQ ID NO: 7] trình tự riêng của angiotensinogen của người

[SEQ ID NO: 8] peptit nền của renin

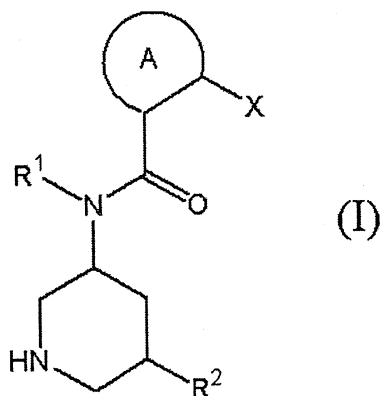
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất (I) và hợp chất (II) có hoạt tính ức chế renin vượt trội và do đó hữu ích làm các thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp, các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra, và tương tự.

Đơn này được dựa trên các đơn sáng chế số 161049/2008 và 004882/2009 đã nộp ở Nhật Bản.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl;

R^2 là:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:

(a) nhóm hydroxy,

(b) nguyên tử halogen,

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

(d) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy,

(e) nhóm dị vòng thơm tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(f) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và

(g) nhóm amin vòng tùy ý có nhóm oxo,

(2) nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,

(3) nhóm carboxy,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,

(5) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, hoặc

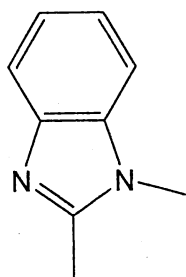
(6) nhóm có công thức: $-CO-NR'R''$

trong đó mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc R' và R'', cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen;

X là:

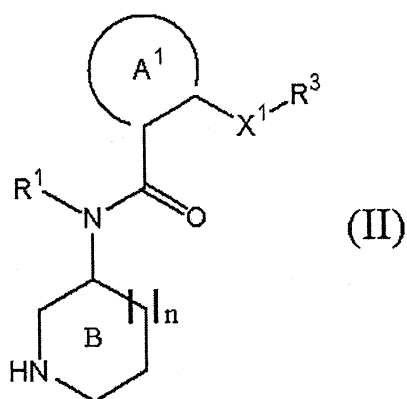
- (1) nguyên tử hydro;
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:
 - (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm hydroxy,
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có nhóm C₁₋₆ alkoxy hoặc nguyên tử halogen,
 - (d) nhóm C₁₋₆ alkylthio,
 - (e) nhóm aryl,
 - (f) nhóm aryloxy tùy ý có nhóm C₁₋₆ alkoxy hoặc nguyên tử halogen, và
 - (g) nhóm heteroaryl; hoặc
- (3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylhydro; và

vòng A là vòng có công thức:



hoặc muối của nó.

2. Hợp chất có công thức (II):



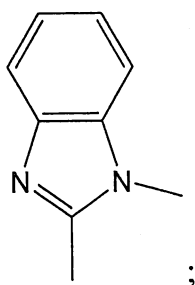
trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl;

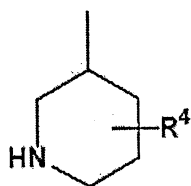
R^3 là nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bởi nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylthio, nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bởi nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bởi nhóm C_{1-6} alkyl;

X^1 là nhóm C_{1-6} alkylen;

vòng A^1 là vòng có công thức:



vòng B là vòng có công thức:



trong đó R^4 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm xyano (nitril),
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:
 - (a) nhóm hydroxy,
 - (b) nhóm C_{1-6} alkoxy,
 - (c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy,
 - (d) nhóm dị vòng thơm tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (e) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và
 - (f) nhóm amin vòng tùy ý có nhóm oxo,
- (4) nhóm dị vòng có 3 đến 10 cạnh tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn

từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,

(5) nhóm carboxy,

(6) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo, hoặc

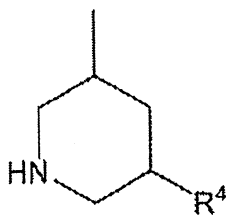
(7) nhóm có công thức: $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$

trong đó, mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc R' và R'' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen; và

n là 1,

hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng B là vòng có công thức:



trong đó R^4 là:

(1) nhóm xyano (nitril),

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ:

(a) nhóm hydroxy,

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy,

(c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy,

(d) nhóm dị vòng thơm tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(e) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và

(f) nhóm amin vòng tùy ý có nhóm oxo,

(3) nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo,

(4) nhóm carboxy,

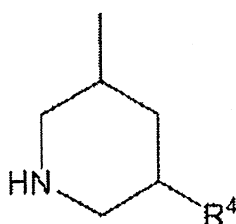
(5) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm dị vòng không thơm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm oxo hoặc

(6) nhóm có công thức: $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$

trong đó, mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc

R' và R'' , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng B là vòng có công thức:



trong đó, R^4 là $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ trong đó mỗi R' và R'' là nguyên tử hydro, hoặc R' và R'' , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo thành dị vòng chứa nitơ tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (các) nguyên tử halogen.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[(3S,5R)-5-carbamoylpiperidin-3-yl]-1-(4-metoxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-{(3S,5R)-5-[1-hydroxyetyl]piperidin-3-yl}-1-(4-metoxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(4-metoxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(4-hydroxybutyl)-N-(2-metylpropyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(4-metoxybutyl)-N-[(3S,5R)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl]-N-propyl-1H-benzimidazol-2-carboxamit hoặc muối của nó.

10. Thuốc chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 làm thành phần hoạt tính.
11. Thuốc ức chế renin chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 làm thành phần hoạt tính.
12. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh về hệ tuần hoàn chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 làm thành phần hoạt tính.
13. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng huyết áp và/hoặc các tổn thương cơ quan do chứng tăng huyết áp gây ra chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 làm thành phần hoạt tính.