



(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

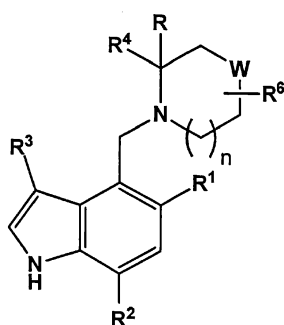
(11) 
1-0022045

(51)⁷ **C07D 401/14, 413/14, 401/06, 403/06, (13) B**
417/14, A61K 31/454, 31/4545, 31/5377,
A61P 27/00, 37/00

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2016-00506 | (22) | 14.07.2014 | | |
| (86) | PCT/US2014/046515 | 14.07.2014 | (87) | WO2015/009616A1 | 22.01.2015 |
| (30) | 61/846,355 | 15.07.2013 | US | | |
| | 61/977,028 | 08.04.2014 | US | | |
| (45) | 25.10.2019 | 379 | (43) | 25.05.2016 | 338 |
| (73) | NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland | | | | |
| (72) | ADAMS, Christopher (US), CAPPARELLI, Michael Paul (US), EHARA, Takeru (JP), KARKI, Rajeshri Ganesh (IN), MAINOLFI, Nello (US), ZHANG, Chun (CN) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Ban Ca (BANCA) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT PIPERINIDYL INDOL LÀM CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ BỔ THỂ B, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:**



(I)

trong đó các phần tử thế như được xác định trong phần mô tả. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất này, tổ hợp và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến việc ức chế con đường bổ thể không cổ điển và đặc biệt là đến sự ức chế yếu tố B, ở các bệnh nhân bị các bệnh và tình trạng liên quan đến hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển chẳng hạn như bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, bệnh vông mạc do tiểu đường và các bệnh có liên quan đến mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ thống bổ thể là thành phần quyết định của hệ miễn dịch bẩm sinh và bao gồm nhóm các protein thường có mặt ở trạng thái bất hoạt. Các protein này được tổ chức theo ba con đường hoạt hóa: con đường cổ điển, con đường lectin, và con đường không cổ điển (V. M. Holers, *In Clinical Immunology: Principles và Practice*, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Các phân tử từ vi sinh vật, kháng thể hoặc các thành phần của tế bào có thể hoạt hóa những con đường này dẫn đến sự tạo thành các phức hệ proteaza đã biết như C3-convertaza và C5-convertaza. Con đường cổ điển là con đường khuếch đại phụ thuộc canxi/magie, mà thường được hoạt hóa bằng sự tạo thành phức kháng nguyên-kháng thể. Nó cũng có thể được hoạt hóa theo phương thức độc lập với kháng thể bằng cách gắn kết protein phản ứng-C với phức tử và bằng tác nhân gây bệnh bao gồm vi khuẩn gram âm. Con đường không cổ điển là con đường khuếch đại phụ thuộc magie mà được hoạt hóa bằng sự lắng đọng và sự hoạt hóa C3 trên các bề mặt nhạy cảm nhất định (ví dụ, lớp polyxacarit của thành tế bào của vi khuẩn và nấm men, và các nguyên liệu polyme sinh học nhất định).

Yếu tố B có thể là đích thích hợp cho việc ức chế sự khuếch đại của các con đường bổ thể này bởi nồng độ huyết tương đặc trưng của nó ở người là khoảng 200µg/ml (hoặc khoảng 2µM), và nó đã được biết tới là một enzym có tính quyết định đối với sự hoạt hóa con đường bổ thể không cổ điển (P.H. Lesavre và H.J. Müller-Eberhard. *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., *New Eng. J. Med.*, 1985; 312:395-401).

Thoái hóa điểm vàng là thuật ngữ lâm sàng mà được sử dụng để mô tả một họ bệnh mà được đặc trưng bởi sự mất dần thị lực trung tâm gắn với những bất thường của màng Bruch, màng mạch, võng mạc thần kinh và/hoặc biểu mô sắc tố võng mạc. Trong trung tâm của võng mạc là điểm vàng, có đường kính khoảng $\frac{1}{3}$ đến $\frac{1}{2}$ cm. Điểm vàng tạo ra thị lực chi tiết, đặc biệt là ở trung tâm (hố lõm nhỏ-fovea), do các tế bào hình nón có mật độ cao hơn và do tỷ lệ cao của tế bào hạch so với tế bào thụ quang. Mạch máu, tế bào hạch, các tế bào và lớp hạt nhân bên trong, và các lớp rời bên trong đều bị dời sang một bên (thay vì nằm trên tế bào thụ quang), do đó cho phép tạo ra con đường trực tiếp hơn cho ánh sáng đến các tế bào nón. Dưới võng mạc là màng mạch, một phần của màng bồ đào, và biểu mô sắc tố võng mạc (Retinal Pigmented Epithelium-RPE), nằm giữa võng mạc thần kinh và màng mạch. Mạch máu của màng mạch cung cấp chất dinh dưỡng cho võng mạc và các tế bào thị giác của nó.

Bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già (Age-Related Macular Degeneration-AMD), dạng phổ biến nhất của bệnh thoái hóa điểm vàng, gắn với sự mất dần thị lực ở phần trung tâm của trường thị lực, những thay đổi thị lực màu, và sự thích nghi và tính nhạy cảm với bóng tối bất thường. Hai biểu hiện lâm sàng chủ yếu của AMD đã được mô tả là dạng khô, hay dạng teo và dạng ướt, hay dạng tân mạch. Dạng khô gắn với việc chết tế bào teo của trung tâm của võng mạc hoặc điểm vàng, mà được yêu cầu đối để có thị lực tinh tường cho các hoạt động chẳng hạn như đọc, lái xe hoặc nhận biết khuôn mặt. Khoảng 10-20% bệnh nhân bị AMD tiến triển sang dạng thứ hai của AMD, được gọi là AMD tân mạch (còn được đề cập đến như là AMD ướt).

AMD tân mạch được đặc trưng bởi sự tăng trưởng bất thường của mạch máu dưới điểm vàng và rò rỉ mạch máu, dẫn đến sự dịch chuyển võng mạc, xuất huyết và để lại sẹo. Điều này dẫn đến sự suy giảm tầm nhìn trong khoảng thời gian vài tuần đến vài năm. Các trường hợp AMD tân mạch bắt nguồn từ AMD dạng khô trung bình và nghiêm trọng. Dạng tân mạch này chiếm 85% tỷ lệ mù lòa mà nguyên nhân do AMD. Trong AMD tân mạch, khi các mạch máu bất thường rò rỉ máu và chất dịch, mô sẹo được tạo ra phá hủy trung tâm của võng mạc.

Các mạch máu mới trong AMD tân mạch thường có nguồn gốc từ màng mạch và được đề cập đến như là tân mạch hắc mạc (Choroidal Neovascularization-CNV). Sự phát sinh bệnh của các mạch máu hắc mạc mới này chưa được hiểu rõ, nhưng các yếu tố chẳng hạn như chứng viêm, chứng thiếu máu cục bộ, và sự tạo ra cục bộ các yếu tố tạo

mạch được cho là quan trọng. Một nghiên cứu đã được công bố gợi ý rằng CNV là do sự hoạt hóa bổ thể từ mô hình chuột laze (Bora P.S., J. Immunol. 2005;174; 491-497).

Bằng chứng di truyền của người gợi ý sự liên quan của hệ thống bổ thể, đặc biệt là con đường không cổ điển, trong sự phát sinh bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già (AMD). Những liên kết chủ yếu đã được tìm ra giữa AMD và sự đa hình trong yếu tố bổ thể H (yếu tố bổ thể H -CFH) (Edwards AO, et al. *Complement factor H polymorphism và age-related macular degeneration*. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4; Hageman GS, et al *A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7227-32; Haines JL, et al. *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration*. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21; Klein RJ, et al *Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration*. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385-9; Lau LI, et al. *Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene và neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Aug;47(8):3242-6; Simonelli F, et al. *Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population*. Br J Ophthalmol. 2006 Sep;90(9):1142-5; và Zarepari S, et al *Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration*. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):149-53.), yếu tố bổ thể B (complement factor B-CFB) và bổ thể C2 (Gold B, et al. *Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration*. Nat Genet. 2006 Apr;38(4):458-62 và Jakobsdottir J, et al. *C2 và CFB genes in age-related maculopathy và joint action with CFH và LOC387715 genes*. PLoS One. 2008 May 21;3(5):e2199), và gần đây nhất là với bổ thể C3 (Despriet DD, et al *Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration*. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):474-480.e2; Maller JB, et al *Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration*. Nat Genet. 2007 Oct;39(10):1200-1 và Park KH, et al *Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21.). Gộp chung lại, các biến thể di truyền trong các thành phần CFH, CFB, và C3 của con đường không cổ điển có thể dự đoán kết quả lâm sàng ở khoảng gần 80% trường hợp.

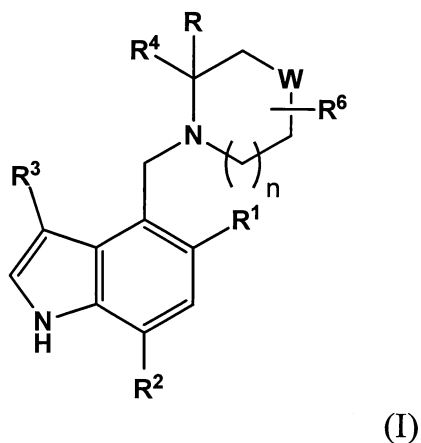
Hiện nay, chưa có liệu pháp y học được chứng minh đối với AMD khô và nhiều bệnh nhân bị mù chính thức do bị AMD tân mạch mặc dù có liệu pháp điều trị hiện nay với các chất kháng VEGF chẳng hạn như Lucentis. Do đó, người ta mong muốn đưa ra các chất điều trị bệnh để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh trung gian bởi bỏ thể và đặc biệt là để điều trị AMD.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất điều biến sự hoạt hóa yếu tố B và/hoặc sự truyền tín hiệu do yếu tố B của hệ thống bỏ thể. Các hợp chất này có thể được sử dụng *in vitro* hoặc *in vivo* để điều biến (tốt hơn là ức chế) hoạt động của yếu tố B trong nhiều trường hợp khác nhau.

Sáng chế đề xuất hợp chất điều biến, và tốt hơn là ức chế, sự hoạt hóa con đường bỏ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất điều biến, và tốt hơn là ức chế, hoạt động của yếu tố B và/hoặc hoạt hóa con đường bỏ thể trung gian bởi yếu tố B. Các chất điều biến yếu tố B này tốt hơn là các chất ức chế yếu tố B ái lực cao mà ức chế hoạt tính xúc tác của yếu tố bỏ thể B, chẳng hạn như yếu tố B của linh trưởng và đặc biệt là yếu tố B của người.

Hợp chất, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (I):



trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

R là hydro, C_1 - C_4 alkyl, hoặc hydroxy C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, amino C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkoxy C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_6 alkoxy, $-S(O)_pC_1-C_6$ alkyl, $-CH_2NHC(O)C_1-C_4$ alkyl hoặc $-OCH_2C(O)R^7$,

p là 0, 1, hoặc 2;

R^2 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy C_1-C_6 alkyl hoặc halogen;

R^3 là hydro, halogen, xyano, C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkyl, $-CH_2C(O)R^7$, phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm C_1-C_4 alkyl, và trong đó alkyl và haloalkyl tùy ý được thế bằng 0 hoặc 1 hydroxy;

R^4 là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là heteroaryl năm hoặc sáu cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng R^5 và được thế tiếp bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, hydroxy, và xyanometyl;

R^5 là $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1-C_4$ alkyl, $-SO_2NHC(O)C_1-C_4$ alkyl, $-SO_2N(H)_m(C_1-C_4$ alkyl) $_{2-m}$, $-SO_2C_1-C_4$ alkyl, xyano, halogen, hydroxy C_1-C_4 alkyl và heteroaryl 5 cạnh có 1-4 nguyên tử vòng là nitơ và có 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh;

m là 0, 1, hoặc 2;

W là O hoặc $C(R^6)_2$;

R^6 độc lập được chọn, mỗi lần xuất hiện, từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, amino, mono- và di- C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 alkyl, hydroxy C_1-C_4 alkyl, xyano C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy; hoặc

$C(R^6)_2$, được kết hợp với nhau, tạo ra vòng cacbon spiro có 3 đến 6 nguyên tử vòng;

R^7 là hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino hoặc mono- và di- C_1-C_4 alkylamino;

R^8 là hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino hoặc dị vòng no có 5 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

R^8 là mono- và di- C_1-C_4 alkylamino không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1-C_4 alkyl; và

R^9 là heteroaryl 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh, dị vòng này tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nhóm C_1-C_4 alkyl.

Hợp chất theo sáng chế ức chế hoặc kìm hãm sự khuếch đại của hệ thống bổ thể do hoạt hóa C3 bất chấp cơ chế hoạt hóa ban đầu (bao gồm ví dụ, hoạt hóa theo con đường cổ điển, lectin hoặc không cổ điển).

Các phương án khác nhau theo sáng chế được mô tả ở đây. Cần ghi nhận rằng các dấu hiệu đã được xác định cụ thể trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các đặc điểm được xác định cụ thể khác để đưa ra các phương án khác nữa.

Theo các khía cạnh nhất định, các chất điều biến yếu tố B được đề xuất ở đây là hợp chất có công thức I và muối và chất hỗ biến của nó:

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) hoặc các công thức phụ của nó và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

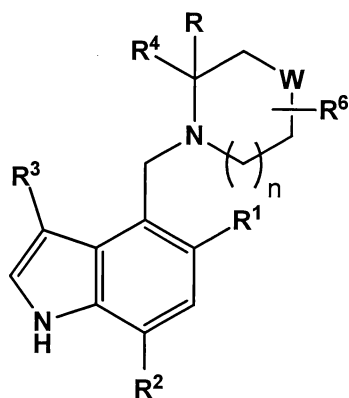
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất tổ hợp, cụ thể là tổ hợp được, chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) hoặc các công thức phụ của nó và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh bổ sung.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh do bổ thể, phương pháp này bao gồm các bước xác định bệnh nhân có nhu cầu điều trị điều biến bổ thể và cho dùng hợp chất có công thức (I) hoặc công thức phụ của nó. Bệnh do bổ thể bao gồm các bệnh về mắt (bao gồm thoái hóa điểm vàng do tuổi già tân mạch hoặc giai đoạn sớm và teo đảo tế bào thụ quang), các bệnh tự miễn (bao gồm bệnh viêm khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp), các bệnh đường hô hấp, các bệnh tim mạch.

Các khía cạnh khác theo sáng chế được thảo luận sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và muối và chất hỗ biến của nó, mà điều biến con đường không cổ điển của hệ thống bổ thể. Hợp chất có công thức I có cấu trúc:



(I)

trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

R là hydro, C_1 - C_4 alkyl, hoặc hydroxy C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, amino C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkoxy, $-S(O)_pC_1$ - C_6 alkyl, $-CH_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl hoặc $-OCH_2C(O)R^7$,

p là 0, 1, hoặc 2;

R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy C_1 - C_6 alkyl hoặc halogen;

R^3 là hydro, halogen, xyano, C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, $-CH_2C(O)R^7$, phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl, và trong đó alkyl và haloalkyl tùy ý được thế bằng 0 hoặc 1 hydroxy;

R^4 là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là heteroaryl năm hoặc sáu cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng R^5 và được thế tiếp bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, và xyanometyl;

R^5 là $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2N(H)_m(C_1$ - C_4 alkyl) $_{2-m}$, $-SO_2C_1$ - C_4 alkyl, xyano, halogen, hydroxy C_1 - C_4 alkyl và heteroaryl 5 cạnh có 1-4 nguyên tử vòng là nitơ và có 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh;

m là 0, 1, hoặc 2;

W là O hoặc $C(R^6)_2$;

R^6 độc lập được chọn, mỗi lần xuất hiện, từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, amino, mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, xyano C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy; hoặc

$C(R^6)_2$, được kết hợp với nhau, tạo ra vòng cacbon spiro có 3 đến 6 nguyên tử vòng;

R^7 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino;

R^8 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc dị vòng no có 5 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

R^8 là mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 alkyl; và

R^9 là heteroaryl 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh, mà dị vòng này tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án thứ nhất, trong đó n là 0 hoặc 1. Trong các hợp chất cụ thể theo phương án thứ hai, n là 1.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án thứ nhất hoặc phương án thứ hai trong đó W là CHR^6 hoặc $C(CH_3)R^6$.

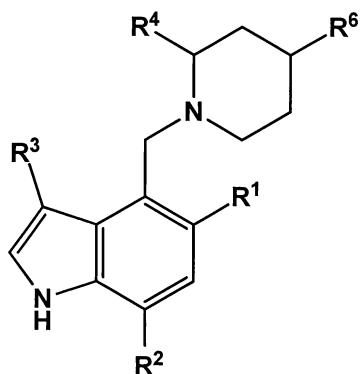
Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3 trong đó R^1 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hoặc xyclopropyl.

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4 trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl. Trong các hợp chất cụ thể theo phương án thứ năm, R^2 là metyl.

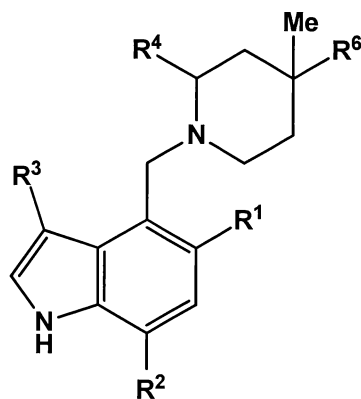
Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5 trong đó R^3 là hydro, halogen hoặc C_1 - C_4 alkyl. Trong các hợp chất cụ thể theo phương án thứ sáu, R^3 là hydro hoặc R^3 là clo hoặc bromo hoặc R^3 là metyl. Trong các hợp chất cụ thể khác theo phương án thứ sáu, R^3 là hydro.

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 trong đó R^3 là hydro.

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7 trong đó hợp chất này có công thức (IIa) hoặc (IIb):

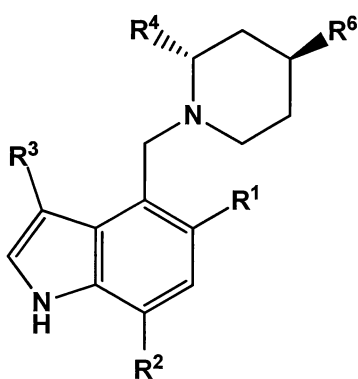


(IIa) hoặc



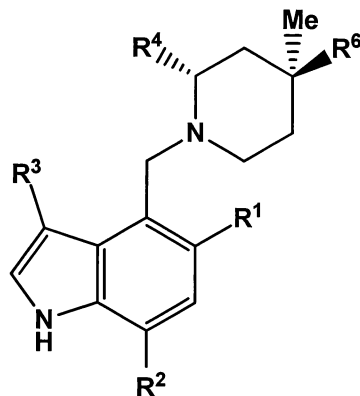
(IIb).

Các hợp chất được ưu tiên nhất định theo phương án thứ tám bao gồm hợp chất có công thức (IIc) (IIId) hoặc (IIe):

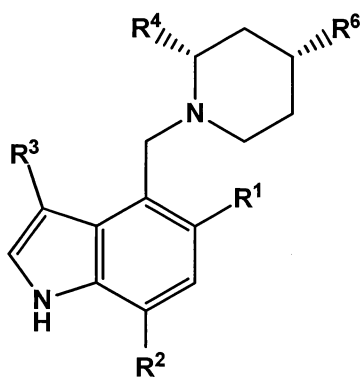


(IIc)

hoặc

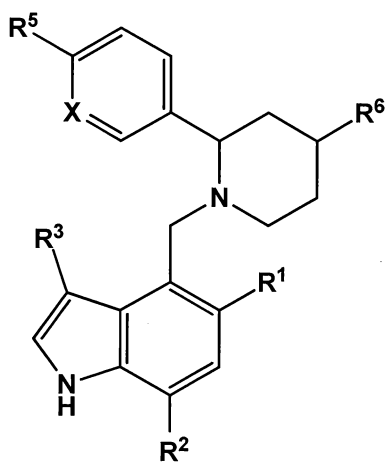


(IIId) hoặc

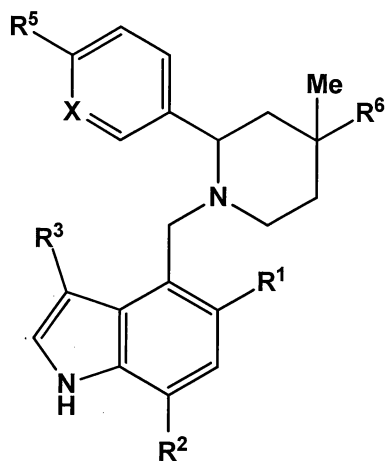


(IIe)

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 trong đó hợp chất này có công thức (IIIa) hoặc (IIIb):



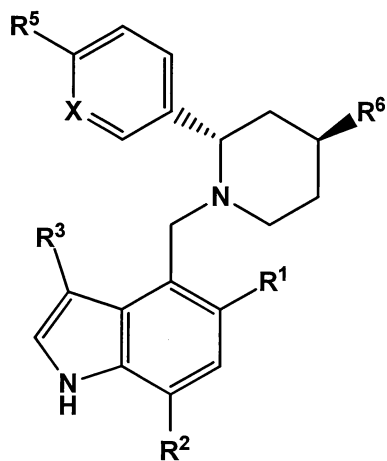
(IIIa) hoặc



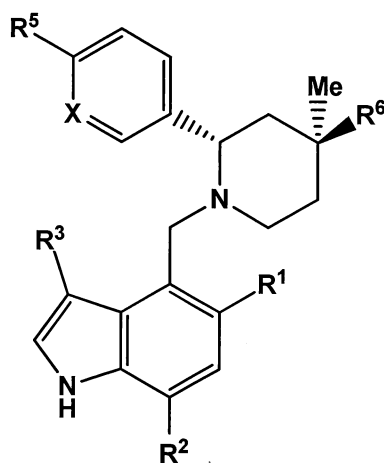
(IIIb)

Trong đó X là N hoặc CH.

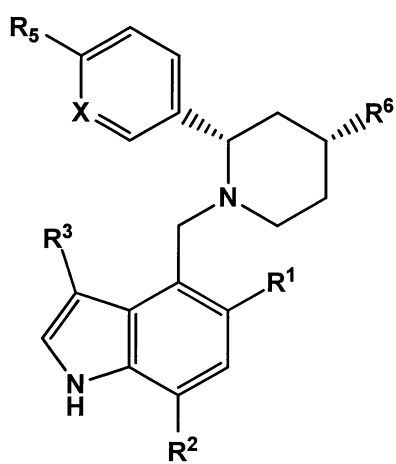
Các hợp chất được ưu tiên nhất định theo phương án thứ chín bao gồm hợp chất có công thức (IIIc), (IIId) hoặc (IIIe):



(IIIc) hoặc



(IIId) hoặc



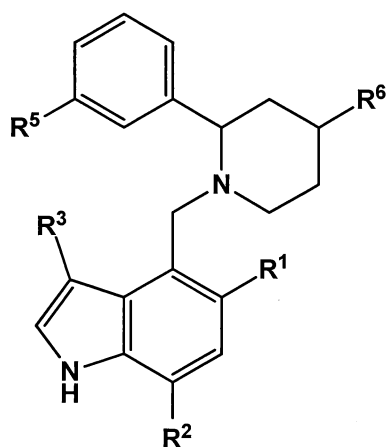
(IIIe).

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 trong đó R^4 là pyridin-3-yl được thế ở vị trí para so với vòng piperidin bằng R^5 .

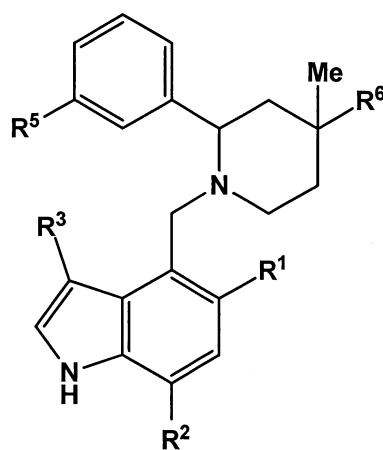
Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 trong đó R^4 là phenyl được thế ở vị trí para so với vòng piperidin bằng R^5 và tùy ý được thế bằng flo, metoxy, hydroxymetyl hoặc hydroxy.

Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 trong đó R^4 là phenyl được thế ở vị trí para so với vòng piperidin bằng R^5 .

Theo phương án thứ mười ba, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 trong đó công thức (IVa) hoặc (IVb):

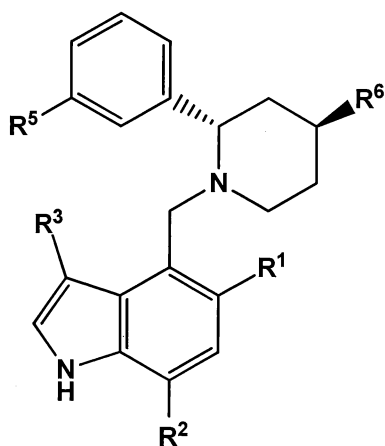


(IVa) hoặc

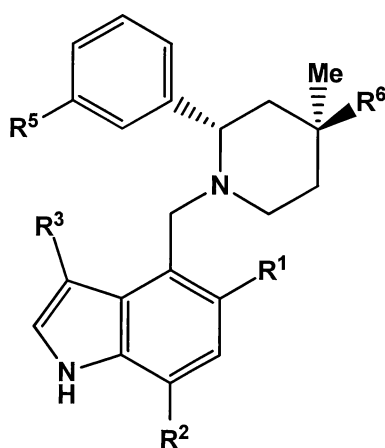


(IVb).

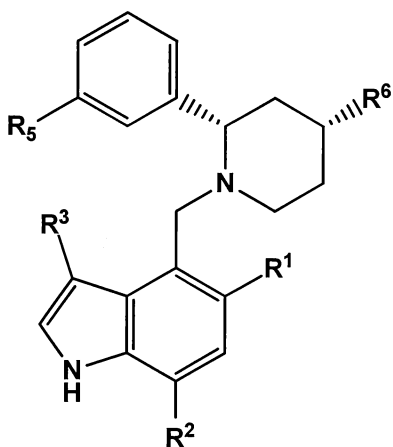
Các hợp chất được ưu tiên nhất định của phương án thứ mười ba bao gồm hợp chất có công thức (IVc), (IVd) hoặc (IVe):



(IVc) hoặc



(IVd) hoặc.



(IVe).

Theo phương án thứ mười bốn, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13 trong đó R⁵ là CO₂H, CO₂NH₂, SO₂NH₂ hoặc tetrazolyl.

Theo phương án thứ mười lăm, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗ biến của nó theo phương án 1 trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-ol;
- 4-((4-metoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol;
- 5,7-dimetyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;
- 1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol;
- 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;
- 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;
- 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-*N*-metylbenzensulfonamit;
- 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-*N*-metylbenzensulfonamit;
- 4-((2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol;
- (1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)metanol;

(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
 5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;
 4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;
 1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amin;
 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 4-(1-((-5-clo-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamid;
 axit 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((-5-clo-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 methyl 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat;
 axit 4-(1-((5-xylopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-2-flobenzoic;
 axit 4-(1-((5-xylopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic;
 axit 5-(1-((5-xylopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit 4-(1-((5-xylopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methoxybenzoic;
 axit 4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;
 5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;
 axit 3-flo-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(4-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)morpholin-3-yl)benzoic;
 axit 6-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)nicotinic;
 axit 4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic;
 axit 4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 2-(4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;
 axit 2-(3-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;
 axit 5-(1-((5-xylopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)picolinic;
 axit 2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylic;

axit 2-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-4-metylthiazol-5-carboxylic;
 axit 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)azepan-2-yl)benzoic;
 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol;
 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-1-naphtoic;
 axit 1-(2,2,2-triflo-1-(5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)etyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 2-metoxo-4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 2-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(4-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 5-(4-etoxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4,4-dimetyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 4-(4-etoxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-((4-etoxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(5-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 4-(5-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 axit 4-(5-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(5-hydroxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-*N*-metyl-2-phenylpiperidin-4-amin;
 (4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanamin;
 (4-(4-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
 4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol;
 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;

(3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
 (4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;
 4-(4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzamid;
 (4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)metanon;
N-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamid;
N-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)axetamid;
 axit 4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2,5]octan-5-yl)benzoic;
 axit 4-etyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 etyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoat;
 etyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoat và muối, chất đồng phân lập thể và chất hỗn hợp của nó.

Theo phương án thứ mười sáu, sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó và chất hỗn hợp của nó theo phương án 1 trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2);
 (±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-1);
 (-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-2);
 (±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;

- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-1);
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-2);
- (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;
- (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;
- (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzensulfonamit;
- (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzensulfonamit;
- (±)-4-((2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)metanol;
- 4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
- (±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;
- (±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-1);
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-2);
- (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
- (±)-4-(1-((5-clo-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
- (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzamid;
- (±)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamid (chất đồng phân không đối quang đơn nhất);
- axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic;
- axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic;
- axit (±)-4-(1-((5-clo-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
- (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat;
- (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat;

axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-2-flobenzoic;

axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;

axit (±)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)pyrrolidin-2-yl)benzoic;

axit (-)-(S)-5-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic;

axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metoxibenzoic;

axit (-)-(S)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;

(±)-5-metoxi-7-metyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;

(±)-5-metoxi-7-metyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;

axit (+)-(S)-3-flo-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;

axit (-)-(R)-4-(4-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)morpholin-3-yl)benzoic;

axit (-)-(S)-6-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)nicotinic;

axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic;

axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-hydroxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;

axit (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metylbenzoic;

axit (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-5-metyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang đơn nhất);

axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etyl-1-(axit (5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;

axit (±)-2-(4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;

axit (±)-2-(3-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;

axit (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)picolinic;

axit (±)-2-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylic;

axit (±)-2-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-4-metylthiazol-5-carboxylic;

axit (±)-3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;

axit (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)azepan-2-yl)benzoic;

(-)-(S)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;
 (-)-(S)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;
 axit (±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic;
 axit 4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1);
 axit (±)-2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2,5]octan-5-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 (±)-2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-1);
 axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-((2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit (+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit (+)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic;
 (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitril;

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 axit (+)-4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic;
 axit (-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic
 (chất đồng phân không đối quang-1);
 (±)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid
 (chất đồng phân không đối quang-1);
 axit (±)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic
 (chất đồng phân không đối quang-2);
 axit (±)-4-(5-hydroxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic
 (chất đồng phân không đối quang-1);

axit (±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-2);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amin-(chất đồng phân không đối quang-1);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-2);

(±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanamin;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;

(±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl(morpholino)metanon;

N-(2-hydroxyethyl)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamid;

(±)-*N*-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)axetamid;

etyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoat; etyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoat và muối, chất đồng phân lập thể và chất hỗn hợp của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa một hoặc nhiều chất mang được dụng và lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III hoặc IV, hoặc công thức phụ của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất tổ hợp, cụ thể là tổ hợp được chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III hoặc IV hoặc công thức phụ của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt động của con đường bỏ thể không cổ điển cho đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III hoặc IV, hoặc công thức phụ của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn cho đối tượng do sự hoạt hóa bỏ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bỏ thể không cổ điển, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III, IV, hoặc công thức phụ của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già cho đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III, IV, hoặc công thức phụ của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III, IV, hoặc công thức phụ của nó để dùng trong điều chế chất thuốc và cụ thể hơn là để dùng trong bào chế chất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bỏ thể hoặc sự hoạt hóa của con đường bỏ thể không cổ điển. Theo các khía cạnh nhất định khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III, IV, hoặc công thức phụ của nó để điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất tổ hợp, cụ thể là tổ hợp được, chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc các công thức phụ của nó hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được bộc lộ cụ thể theo sáng chế và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh (tốt hơn nếu chọn từ các chất được liệt kê sau đây).

Với mục đích diễn giải sáng chế, các định nghĩa sau được áp dụng và ở ngữ cảnh thích hợp bất kỳ, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm dạng số nhiều và ngược lại.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” đề cập đến gốc hydrocacbon no hoàn toàn không phân nhánh hoặc phân nhánh có đến 20 nguyên tử cacbon. Trừ khi được quy định khác, alkyl đề cập đến các gốc hydrocacbon có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 7 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện cho alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2- dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-dexyl và tương tự.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkylen” đề cập đến nhóm alkyl hóa trị hai như được xác định trên đây mà có 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Nó bao gồm 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trừ khi được quy định khác, alkylen đề cập đến các gốc có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 7 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện cho alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, *n*-propylen, *iso*-propylen, *n*-butylen, *sec*-butylen, *iso*-butylen, *tert*-butylen, *n*-pentylen, isopentylen, neopentylen, *n*-hexylen, 3-methylhexylen, 2,2- dimethylpentylen, 2,3-dimethylpentylen, *n*-heptylen, *n*-octylen, *n*-nonylen, *n*-dexylen và tương tự.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “haloalkyl” đề cập đến alkyl như được xác định ở đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo như được xác định ở đây. Haloalkyl này có thể là monohaloalkyl (alkyl chứa một nhóm halo), dihaloalkyl (alkyl chứa hai nhóm halo) hoặc polyhaloalkyl (alkyl chứa nhiều nhóm halo) bao gồm perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một iodo, bromo, clo hoặc flo bên trong nhóm alkyl. Các nhóm dihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc kết hợp của nhóm halo bên trong alkyl này. Đặc trưng là polyhaloalkyl này chứa lên tới 2, hoặc 3, hoặc 4, hoặc 6, hoặc 8, hoặc 10, hoặc 12 nhóm halo. Các ví dụ không giới hạn đối với haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentaflometyl, heptaflometyl, diflocloetyl, dicloflometyl, difloetyl, diflopropyl, dicloetyl và diclopropyl. Perhaloalkyl đề cập đến alkyl mà có tất cả số nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halo.

Thuật ngữ "aryl" đề cập đến nhóm hydrocacbon vòng thơm có 6-20 nguyên tử cacbon trong thành phần vòng. Đặc trưng là, aryl là aryl một vòng, aryl hai vòng hoặc aryl ba vòng có 6-20 nguyên tử cacbon.

Hơn nữa, thuật ngữ "aryl" như sử dụng ở đây, đề cập đến phần tử thể vòng thơm mà có thể là hệ thống vòng thơm duy nhất, hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ với nhau.

Các ví dụ không giới hạn bao gồm phenyl, naphthyl hoặc tetrahydronaphthyl, mỗi trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, chẳng hạn như alkyl, triflometyl, xycloalkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, axyl, alkyl-C(O)-O-, aryl-O-, heteroaryl-O-, amino, thiol, alkyl-S-, aryl-S-, nitro, xyano, carboxy, alkyl-O-C(O)-, carbamoyl, alkyl-S(O)-, sulfonyl, sulfonamido, phenyl, và heteroxyclyl.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkoxy" đề cập đến alkyl-O-, trong đó alkyl được xác định trên đây. Ví dụ đại diện cho alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, xyclopropyloxy-, xyclohexyloxy- và tương tự. Đặc trưng là, các nhóm alkoxy có khoảng 1-7, tốt hơn nếu có khoảng 1-4 cacbon.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "heteroxyclo" đề cập đến hệ thống vòng hoặc vòng không phải vòng thơm no hoặc không no, ví dụ, hệ thống vòng một vòng có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, hệ thống vòng hai vòng có 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh hoặc hệ thống vòng ba vòng có 10, 11, 12, 13, 14, hoặc 15 cạnh và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, trong đó N và S này cũng tùy ý có thể được oxi hóa đến các trạng thái oxi hóa khác nhau. Nhóm dị vòng này có thể được gắn với nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heteroxyclyl này có thể bao gồm các vòng được tạo tạo cầu hoặc được ngưng tụ cũng như các vòng spirocyclic. Các ví dụ về vòng dị vòng bao gồm tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1, 4-dioxan, morpholin, 1,4-dithian, piperazin, piperidin, 1,3-dioxolan, imidazolidin, imidazolin, pyrolin, pyrrolidin, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithian, oxathian, thiomorpholin, và tương tự.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" còn đề cập đến các nhóm vòng dị vòng như được xác định ở đây được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế sau:

(a) alkyl;

- (b) hydroxy (hoặc hydroxy được bảo vệ);
- (c) halo;
- (d) oxo, có nghĩa là, =O;
- (e) amino, alkylamino hoặc dialkylamino;
- (f) alkoxy;
- (g) xycloalkyl;
- (h) carboxyl;
- (i) heteroxyclooxy, trong đó heteroxyclooxy chỉ nhóm dị vòng liên kết qua cầu oxy;
- (j) alkyl-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) xyano;
- (n) sulfamoyl hoặc sulfonamido;
- (o) aryl;
- (p) alkyl-C(O)-O-;
- (q) aryl-C(O)-O-;
- (r) aryl-S-;
- (s) aryloxy;
- (t) alkyl-S-;
- (u) formyl, có nghĩa là, HC(O)-;
- (v) carbamoyl;
- (w) aryl-alkyl-; và
- (x) aryl được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkyl-C(O)-NH-, alkylamino, dialkylamino hoặc halogen.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no hoặc không no có 3-12 nguyên tử cacbon. Trừ khi được quy định khác, xycloalkyl đề cập đến nhóm hydrocacbon dạng vòng có từ 3 đến 9 nguyên tử vòng là cacbon hoặc từ 3 đến 7 nguyên tử vòng là cacbon, mỗi trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng một, hoặc hai, hoặc ba, hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, oxo, hydroxy, alkoxy, alkyl-C(O)-, axylamino, carbamoyl, alkyl-NH-, (alkyl)₂N-, thiol, alkyl-S-, nitro, xyano, carboxy, alkyl-O-C(O)-,

sulfonyl, sulfonamido, sulfamoyl, và heteroxyclyl. Ví dụ điển hình cho nhóm hydrocacbon một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl và tương tự. Nhóm hydrocacbon hai vòng làm ví dụ đại diện bao gồm bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphtyl, decahydronaphtyl, bixyclo[2,1.1]hexyl, bixyclo[2.2,1]heptyl, bixyclo[2.2,1]heptenyl, 6,6-dimethylbixyclo[3,1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbixyclo[3,1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl và tương tự. Nhóm hydrocacbon ba vòng làm ví dụ điển hình bao gồm adamantyl và tương tự.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến hệ thống vòng thơm một vòng hoặc hai vòng hoặc ba vòng có 5-14 cạnh, có 1 đến 8 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S. Điển hình là, heteroaryl này là hệ vòng có 5-10 cạnh (ví dụ, vòng một vòng có 5-7 cạnh hoặc vòng hai vòng có 8-10 cạnh) hoặc hệ thống vòng có 5-7 cạnh. Các nhóm heteroaryl điển hình bao gồm 2- hoặc 3-thienyl, 2- hoặc 3-furyl, 2- hoặc 3-pyrolyl, 2, 4, hoặc 5-imidazolyl, 3-, 4, hoặc 5-pyrazolyl, 2, 4, hoặc 5-thiazolyl, 3-, 4, hoặc 5-isothiazolyl, 2, 4, hoặc 5-oxazolyl, 3-, 4, hoặc 5-isoxazolyl, 3- hoặc 5-1,2,4-triazolyl, 4- hoặc 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2, 3-, hoặc 4-pyridyl, 3- hoặc 4-pyridazinyl, 3-, 4, hoặc 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, và 2, 4, hoặc 5-pyrimidinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" cũng đề cập đến nhóm trong đó vòng dị vòng thơm được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng aryl, vòng xycloaliphatic, hoặc vòng heteroxyclyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn là trên vòng dị vòng thơm này. Các ví dụ không giới hạn bao gồm 1-, 2, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-indoliziny, 1-, 3-, 4, 5-, 6-, hoặc 7-isoindolyl, 2, 3-, 4, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl, 2, 3-, 4, 5-, 6-, hoặc 7-indazolyl, 2, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-puriny, 1-, 2, 3-, 4, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-quinoliziny, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliyl, 1-, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinoliyl, 1-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-phtalazinyl, 2, 3-, 4, 5-, hoặc 6-naphtyridinyl, 2, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinazoliny, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-cinnolinyl, 2, 4, 6-, hoặc 7-pteridinyl, 1-, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-4aH carbazolyl, 1-, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-carbzaolylcarbazolyl, 1-, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-carbolinyl, 1-, 2, 3-, 4, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenanthridinyl, 1-, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-acridinyl, 1-, 2, 4, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-perimidinyl, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 8-, 9-, hoặc 10-phenathrolinyl, 1-, 2, 3-, 4, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-phenazinyl, 1-, 2, 3-, 4, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenothiazinyl, 1-, 2, 3-, 4, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenoxazinyl, 2, 3-, 4, 5-, 6-, hoặc 1-, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-benzisoquinolinyl, 2, 3-, 4, hoặc thieno[2,3-b]furanyl, 2, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, hoặc

11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl, 2, 3-, 5-, 6-, hoặc 7-2H-furo[3,2-b]-pyranyl, 2, 3-, 4, 5-, 7-, hoặc 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl, 1-, 3-, hoặc 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 2, 4, hoặc 5-4H-imidazo[4,5-d]thiazolyl, 3-, 5-, hoặc 8-pyrazino[2,3-d]pyridazinyl, 2, 3-, 5-, hoặc 6-imidazo[2,1-b]thiazolyl, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-furo[3,4-c]cinnolynyl, 1-, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, hoặc 11-4H-pyrido[2,3-c]carbazolyl, 2, 3-, 6-, hoặc 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, 7-benzo[b]thienyl, 2, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazolyl, 2, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl, 1-, 2, 4, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-benzoxapinyl, 2, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-benzoxazinyl, 1-, 2, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, hoặc 11-1H-pyrolo[1,2-b][2]benzazapinyl. Các nhóm heteroaryl dung hợp đặc trưng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinolynyl, 1-, 3-, 4, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinolynyl, 2, 3-, 4, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl, 2, 3-, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzo[b]thienyl, 2, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazolyl, và 2, 4, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl.

Nhóm heteroaryl có thể được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thể sau:

- (a) alkyl;
- (b) hydroxy (hoặc hydroxy được bảo vệ);
- (c) halo;
- (d) oxo, có nghĩa là, =O;
- (e) amino, alkylamino hoặc dialkylamino;
- (f) alkoxy;
- (g) xycloalkyl;
- (h) carboxyl;
- (i) heteroxyclooxy, trong đó heteroxyclooxy chỉ nhóm dị vòng liên kết qua cầu oxy;
- (j) alkyl-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) xyano;
- (n) sulfamoyl hoặc sulfonamido;
- (o) aryl;
- (p) alkyl-C(O)-O-;

- (q) aryl-C(O)-O-;
- (r) aryl-S-;
- (s) aryloxy;
- (t) alkyl-S-;
- (u) formyl, có nghĩa là, HC(O)-;
- (v) carbamoyl;
- (w) aryl-alkyl-; và
- (x) aryl được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkyl-C(O)-NH-, alkylamino, dialkylamino hoặc halogen.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” đề cập đến flo, clo, bromo, và iodo.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “tùy ý được thế” trừ khi được xác định khác đề cập đến nhóm mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều, đặc trưng là 1, 2, 3 hoặc 4, phần tử thế không phải hydro thích hợp, mỗi trong số chúng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) alkyl;
- (b) hydroxy (hoặc hydroxy được bảo vệ);
- (c) halo;
- (d) oxo, có nghĩa là, =O;
- (e) amino, alkylamino hoặc dialkylamino;
- (f) alkoxy;
- (g) xycloalkyl;
- (h) carboxyl;
- (i) heteroxyclooxy, trong đó heteroxyclooxy chỉ nhóm dị vòng liên kết qua cầu oxy;
- (j) alkyl-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) xyano;
- (n) sulfamoyl hoặc sulfonamido;
- (o) aryl;

- (p) alkyl-C(O)-O-;
- (q) aryl-C(O)-O-;
- (r) aryl-S-;
- (s) aryloxy;
- (t) alkyl-S-;
- (u) formyl, có nghĩa là, HC(O)-;
- (v) carbamoyl;
- (w) aryl-alkyl-; và
- (x) aryl được thế bằng alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkyl-C(O)-NH-, alkylamino, dialkylamino hoặc halogen.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân” đề cập đến các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau ở sự sắp xếp và cấu hình của các nguyên tử. Cũng được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” đề cập đến cấu hình bất kỳ trong số các cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại cho hợp chất cụ thể theo sáng chế và bao gồm chất đồng phân dị hình. Phần tử thế được hiểu là có thể được gắn ở trung tâm bất đối của nguyên tử cacbon. Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc *resemat* của hợp chất này. “Chất đồng phân đối ảnh” là cặp chất đồng phân lập thể mà là ảnh qua gương không chồng khít lên nhau của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “racemic”. Thuật ngữ này được sử dụng để chỉ định hỗn hợp racemic nếu thích hợp. Việc sử dụng “rel” chỉ ra rằng sự định hướng của chất đồng phân không đối quang đã được biết đến nhưng chưa biết đến hóa lập thể tuyệt đối. Ví dụ, cụm từ “*rel-2S,4S*”, như sử dụng ở đây, chỉ ra rằng hóa lập thể tương đối ở các vị trí 2 và 4 là 2S,4S hoặc theo cách khác là 2R,4R. Hóa lập thể tuyệt đối chưa được xác định nhưng sự quay quang và/hoặc các điều kiện sắc ký bất đối sẽ chỉ ra đồng phân nào có mặt. “Chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng chúng không là ảnh qua gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối được xác định theo hệ thống R-S Cahn- Ingold- Prelog. Nếu hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa lập thể ở mỗi cacbon bất đối có thể được xác định bằng *R* hoặc *S*. Các hợp chất được phân tách mà có cấu hình tuyệt đối không xác định có thể được chỉ định là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng quay mặt phẳng phân cực ánh sáng ở bước sóng vạch D của natri hoặc thời gian lưu khi phân tách

sắc ký bất đối. Một số hợp chất cụ thể của các hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều trung tâm hoặc trục không đối xứng và có thể do đó tạo ra chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể có thể được xác định, về hóa lập thể tuyệt đối, như (*R*)- hoặc (*S*)-, hoặc với dấu (+) hoặc (-). Sáng chế đã nhằm bao gồm mọi chất đồng phân có thể này, bao gồm hỗn hợp racemic, các dạng tinh khiết quang và hỗn hợp trung gian. Các chất đồng phân (*R*) và (*S*) quang hoạt có thể được điều chế sử dụng các synthon bất đối hoặc chất phản ứng bất đối, hoặc được phân tách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, phần tử thể này có thể có cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thế hai lần, phần tử thể xycloalkyl này có thể có cấu hình cis hoặc trans.

Mọi dạng chất hỗn biến cũng được bao gồm.

Như sử dụng ở đây, các thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” đề cập đến muối cộng axit hoặc bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Muối” bao gồm cụ thể là “muối được dụng”. Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến muối mà giữ được tính chất và tính hiệu quả sinh học của hợp chất theo sáng chế và, điển hình là, không có đặc tính sinh học không mong muốn hoặc đặc tính không mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra bằng axit vô cơ và axit hữu cơ.

Axit vô cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Axit hữu cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại thuộc các cột I đến XII của bảng hệ thống tuần hoàn. Theo các phương án cụ thể, các muối này được dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; cụ thể là các muối thích hợp bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Bazơ hữu cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế xuất

hiện trong tự nhiên, các amin dạng vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1H-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-4-((2S,4S)-1-((5-metoxi-7-metyl-1H-indol-4-yl)metyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat,

hipurat, hydroiodua/iôdua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiiperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iôdua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piiperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iôdua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiôđua/iôđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thể bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4,4-dimetylpiperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiôđua/iôđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thể bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic ((+)-là muối TFA) in axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiôđua/iôđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro

phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiôđua/iôđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic ((+)- là muối TFA) ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiôđua/iôđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thế bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat,

etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thể bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-*xyclopropyl*-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I ở dạng muối cộng axit của axit C₁-C₄alkyl sufonic, axit benzensulfonic hoặc axit benzen sufonic được thể bằng một, hai hoặc ba C₁-C₄alkyl.

Bất kỳ công thức nào được đưa ra ở đây cũng chủ định để đại diện cho các dạng không đánh dấu cũng như dạng đánh dấu đồng vị của các hợp chất này. Hợp chất đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bởi các công thức nêu ở đây ngoại trừ có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối đã chọn. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, chẳng hạn như lần lượt là ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁴I, ¹²⁵I. Sáng chế bao gồm nhiều hợp chất đánh dấu đồng vị được xác định ở đây, ví dụ, các hợp chất chứa đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ³H, ¹³C, và ¹⁴C. Các hợp chất đánh dấu đồng vị này hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ¹⁴C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ, ²H hoặc ³H), các kỹ thuật hình ảnh hoặc phát hiện, chẳng hạn như chụp phát xạ positron (Positron Emission Tomography-PET) hoặc chụp tính toán phát xạ photon đơn (Single-Photon Emission

Computed Tomography-SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bố cơ chất hoặc thuốc trong mô, hoặc trong trị xạ ở bệnh nhân. Cụ thể, ^{18}F hoặc hoặc hợp chất đánh dấu có thể là chất đặc biệt được mong muốn cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất đánh dấu đồng vị có công thức (I) thông thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế và phần sơ đồ được mô tả sau đây bằng cách thay thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị sẵn có cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị.

Ngoài ra, thể bằng đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (có nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể mang lại các lợi ích điều trị bệnh nhất định thu được từ độ bền chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, tăng chu kỳ bán rã *in vivo* hoặc giảm yêu cầu liều lượng hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Được hiểu rằng đơteri được hiểu là trong khía cạnh này được coi như phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Thuật ngữ “hệ số làm giàu đồng vị” được sử dụng ở đây tức là tỷ lệ giữa độ phong phú đồng vị với độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được chỉ định là đơteri, hợp chất này có hệ số làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% kết hợp đơteri với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% kết hợp đơteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đơteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đơteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đơteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đơteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đơteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đơteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đơteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đơteri).

Theo các phương án cụ thể, đơteri hóa chọn lọc hợp chất có công thức (I) bao gồm đơteri hóa R^1 , R^3 , R^5 và/hoặc R^6 , ví dụ, nếu bất kỳ trong số R^1 , R^3 , R^5 và/hoặc R^6 là metyl, metoxy, hoặc etoxy, gốc alkyl này tốt hơn nếu được đơteri hóa, ví dụ, CD_3 , OCD_3 hoặc OC_2D_5 . Nếu R^3 là alkanoyl, ví dụ, $\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$.

Hợp chất có công thức (I) đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế kèm theo sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị tương ứng thay thế cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị đã sử dụng trước đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể vốn có hoặc do thiết kế tạo ra các solvat với dung môi được dụng (bao gồm nước). Do đó, sáng chế chủ định bao gồm cả dạng solvat hóa và không solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược, mà được biết là không độc với người nhận, ví dụ, nước, etanol, dimetylsulfoxit, axeton và các dung môi hữu cơ thông thường khác. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức phân tử bao gồm hợp chất theo sáng chế và nước. Solvat được dụng phù hợp với sáng chế bao gồm các solvat mà trong đó dung môi kết tinh có thể được thay thế bằng dung môi đồng vị, ví dụ, D₂O, d₆-axeton, d₆-DMSO.

Hợp chất theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như là chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể có khả năng tạo ra đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc trong dung dịch với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh hóa và phân tách đồng tinh thể thu được từ các quy trình này. Chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm chất tạo đồng tinh thể được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang được dụng" bao gồm bất kỳ và mọi dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn hấp thụ, muối, chất bảo quản, thuốc, chất ổn định thuốc, tá dược dính, các tá dược, tá dược rã, tá dược gây trượt, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất nhuộm, và tương tự và kết hợp của chúng, sẽ là đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp chất mang được dụng thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong dược phẩm hoặc dược phẩm được dự tính.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế sẽ gây ra đáp ứng y học hoặc sinh học ở đối tượng, ví dụ, giảm hoặc ức chế hoạt động của protein hoặc enzym, hoặc làm dịu các triệu chứng,

thuyên giảm các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn diễn tiến của bệnh, hoặc phòng bệnh, v.v. Theo phương án không giới hạn, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho đối tượng, có hiệu quả là (1) ít nhất phần nào, làm dịu, ức chế, phòng và/hoặc thuyên giảm tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh hoặc quá trình sinh học (ví dụ, sinh sản và tái sinh mô) (i) do yếu tố B, hoặc (ii) liên quan đến hoạt động của yếu tố B, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt động (bình thường hoặc bất thường) của con đường bổ thể không cổ điển; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt động của yếu tố B; hoặc (3) giảm hoặc ức chế biểu hiện của yếu tố B; hoặc (4) giảm hoặc ức chế hoạt động của hệ thống bổ thể và cụ thể là giảm hoặc ức chế sự tạo ra C3a, iC3b, C5a hoặc phức tấn công màng được tạo ra bởi sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo phương án không giới hạn khác, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho tế bào, hoặc mô hoặc vật liệu sinh học không thuộc tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả là ít nhất giảm phần nào hoặc ức chế hoạt động của yếu tố B và/hoặc con đường bổ thể không cổ điển; hoặc ít nhất phần nào giảm hoặc ức chế biểu hiện của yếu tố B và/hoặc con đường bổ thể không cổ điển. Ý nghĩa của thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” như được minh họa trong phương án trên đây đối với Yếu tố B và/hoặc con đường bổ thể không cổ điển.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Điển hình là động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ ví dụ, linh trưởng (ví dụ, con người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột nhắt, chuột, cá, chim và tương tự. Theo phương án nhất định, đối tượng là linh trưởng. Theo phương án khác, đối tượng là con người.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “việc ức chế” dùng để chỉ làm giảm hoặc ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh đã biết, hoặc giảm đáng kể trong hoạt tính ở mức cơ bản của quá trình hoặc hoạt tính sinh học.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ trong một phương án, dùng để chỉ sự thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn (có nghĩa là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ sự làm dịu hoặc thuyên giảm ít nhất một tham số thể chất bao gồm các tham số mà có thể bệnh nhân không nhận thấy rõ. Theo phương án khác, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ điều biến bệnh hoặc rối

loạn, về thể chất, (ví dụ, ổn định triệu chứng có thể nhận thấy rõ), hoặc về sinh lý, (ví dụ, ổn định tham số thể chất), hoặc cả hai. Theo phương án khác, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ phòng và trì hoãn sự khởi phát hoặc phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như sử dụng ở đây, đối tượng “có nhu cầu” điều trị nếu đối tượng này sẽ nhận được lợi ích sinh học, y học hoặc về chất lượng cuộc sống từ điều trị này.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “một”, “này” và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong ngữ cảnh sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi có đề cập khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ, trừ khi có đề cập khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Sử dụng tất cả ví dụ hoặc ví dụ bất kỳ, ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, “chẳng hạn như”) đề xuất ở đây chỉ chủ định minh họa sáng chế rõ hơn và không đặt ra giới hạn cho phạm vi bảo hộ sáng chế được yêu cầu.

Nguyên tử bất đối bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có ở dạng racemic hoặc chất đồng phân đối ảnh được làm giàu, ví dụ, cấu hình dạng (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Theo phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh ở cấu hình dạng (*R*) hoặc (*S*). Các phần tử thế ở nguyên tử chứa liên kết đôi không no có thể, nếu có khả năng, sẽ có dạng *cis*- (*Z*) hoặc *trans*- (*E*).

Theo đó, như sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số các chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropi, chất hỗn biến có khả năng hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, chất đồng phân hình học (*cis* hoặc *trans*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp chất đồng phân thu được bất kỳ có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần, thành chất đồng phân quang học hoặc chất đồng phân

hình học, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Chất triệt quang của sản phẩm cuối hoặc chất trung gian thu được bất kỳ có thể được phân tách thành thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của nó, thu được bằng axit hoặc bazơ quang hoạt, và giải phóng hợp chất có tính axit hoặc bazơ quang hoạt. Cụ thể, vì vậy gốc bazơ có thể được sử dụng, để phân tách hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang quang học của nó, ví dụ, bằng kết tinh phân đoạn muối được tạo ra bởi axit quang hoạt, ví dụ, axit tartaric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân tách bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) hoặc sắc ký pha lỏng siêu tới hạn (SFC) sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của nó, cũng có thể được thu ở dạng hydrat của nó, hoặc chứa dung môi khác mà được sử dụng để kết tinh chúng.

Trong phạm vi bản mô tả này, chỉ có nhóm có thể loại bỏ một cách dễ dàng mà không là yếu tố cấu thành của sản phẩm cuối được mong muốn cụ thể của hợp chất theo sáng chế được chỉ định là "nhóm bảo vệ", trừ khi ngữ cảnh biểu thị khác. Bảo vệ các nhóm chức bằng các nhóm bảo vệ này, bản thân các nhóm bảo vệ, và các phản ứng phân cắt của chúng được mô tả trong, ví dụ, các công trình nghiên cứu tham khảo tiêu chuẩn, chẳng hạn như J. F. W. McOmie, "*Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press, London và New York 1973, trong T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Third edition, Wiley, New York 1999, trong "*The Peptides*"; Volume 3 (editors: E. Gross và J. Meienhofer), Academic Press, London và New York 1981, trong "*Methoden der organischen Chemie*" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, trong H.-D. Jakubke và H. Jeschkeit, "*Aminosäuren, Peptide, Proteine*" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, và Basel 1982, và trong Jochen Lehmann, "*Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate*" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides và Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Đặc điểm của nhóm bảo vệ là chúng có thể bị loại bỏ một cách dễ dàng (tức là không xuất hiện các phản ứng thứ cấp không mong muốn) ví dụ, bằng dung môi

phân, phản ứng khử, quang phân hoặc theo cách khác trong các điều kiện sinh lý (ví dụ, bằng sự phân cắt bởi hệ enzym).

Muối của hợp chất theo sáng chế có ít nhất một nhóm tạo muối có thể được điều chế theo phương thức đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, muối của hợp chất theo sáng chế mà có các nhóm axit có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất này với các hợp chất kim loại, chẳng hạn như muối kim loại kiềm của axit carboxylic hữu cơ thích hợp, ví dụ, muối natri của axit 2-ethylhexanoic, với các hợp chất hữu cơ của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như hydroxit, cacbonat hoặc hydrocacbonat thích hợp, chẳng hạn như natri hoặc kali hydroxit, natri hoặc kali cacbonat hoặc natri hoặc kali hydrocacbonat, với hợp chất canxi thích hợp hoặc với amoniac hoặc amin hữu cơ thích hợp, tốt hơn là sử dụng lượng tỷ lệ hoặc chỉ lượng dư nhỏ chất tạo muối. Muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế được tạo ra theo phương thức thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất này bằng axit hoặc chất phản ứng trao đổi anion. Muối nội của hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm tạo muối axit và bazơ, ví dụ, nhóm không chứa carboxy và nhóm không chứa amino, có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách trung hòa muối, chẳng hạn như đưa muối cộng axit, tới điểm đẳng điện, ví dụ, bằng bazơ yếu, hoặc bằng cách xử lý với các chất trao đổi ion.

Muối có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tự do theo các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Muối kim loại và muối amoni có thể được chuyển hóa, ví dụ, bằng cách xử lý với các axit, muối cộng axit thích hợp, ví dụ, bằng cách xử lý với chất bazơ thích hợp.

Hỗn hợp của các chất đồng phân có thể thu được theo sáng chế có thể được phân tách theo phương thức đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này thành các chất đồng phân riêng lẻ; chất đồng phân không đối quang có thể được phân tách, ví dụ, bằng cách phân bố giữa các hỗn hợp dung môi đa pha, đồng kết tinh hóa và/hoặc phân tách bằng sắc ký, ví dụ, qua silicagel hoặc bằng ví dụ, sắc ký lỏng áp suất trung bình qua cột pha đảo, và rexiemat có thể được phân tách, ví dụ, bằng cách tạo muối với chất tạo muối tinh khiết quang và phân tách hỗn hợp chất đồng phân không đối quang cũng có thể thực hiện, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn, hoặc bằng cách sắc ký qua vật liệu cột quang hoạt.

Các sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối có thể được điều chế và/hoặc tinh sạch theo các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ, sử dụng các phương pháp sắc ký, các phương pháp phân bố, (tái) kết tinh hóa, và tương tự.

Các điều kiện sau áp dụng chung cho mọi quy trình được đề cập trước và sau đây.

Tất cả các bước nêu trên có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, bao gồm các điều kiện được đề cập một cách cụ thể, với sự vắng mặt hoặc, thông thường là, với sự có mặt của dung môi hoặc chất pha loãng, bao gồm, ví dụ, dung môi hoặc chất pha loãng mà tương tác với các chất phản ứng được sử dụng và hòa tan chúng, với sự vắng mặt hoặc có mặt của chất xúc tác, chất ngưng tụ hoặc chất trung hòa, ví dụ, chất trao đổi ion, chẳng hạn như chất trao đổi cation, ví dụ, ở dạng H^+ , phụ thuộc vào bản chất của phản ứng và/hoặc của chất phản ứng ở nhiệt độ tăng, bình thường hoặc giảm, ví dụ ở khoảng nhiệt độ từ khoảng $-100^{\circ}C$ đến khoảng $250^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ xấp xỉ $-80^{\circ}C$ đến xấp xỉ $250^{\circ}C$, ví dụ, ở từ $-80^{\circ}C$ đến $-60^{\circ}C$, ở nhiệt độ phòng, ở từ -20 đến $40^{\circ}C$ hoặc ở nhiệt độ hồi lưu, dưới áp suất không khí hoặc trong mạch kín, trong đó xấp xỉ dưới áp suất, và/hoặc trong điều kiện khí trơ, ví dụ, dưới điều kiện khí quyển argon hoặc khí nitơ.

Ở mọi giai đoạn của phản ứng, các hỗn hợp của các chất đồng phân mà được tạo ra có thể được phân tách thành các chất đồng phân riêng, ví dụ, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc thành hỗn hợp chất đồng phân mong muốn bất kỳ, ví dụ, *racemate* hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, ví dụ, tương tự với các phương pháp được mô tả trong phần "các bước bổ sung của quy trình".

Các dung môi mà từ những những dung môi thích hợp cho phản ứng cụ thể bất kỳ có thể được chọn bao gồm các dung môi được đề cập cụ thể hoặc, ví dụ, nước, este, chẳng hạn như alkanoat ngắn của alkyl mạch ngắn, ví dụ, etyl axetat, ete, chẳng hạn như ete béo, ví dụ, dietyl ete, hoặc ete dạng vòng, ví dụ, tetrahydrofuran hoặc dioxan, hydrocacbon vòng thơm dạng lỏng, chẳng hạn như benzen hoặc toluen, ancol, chẳng hạn như metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol, nitril, chẳng hạn như axetonitril, hydrocacbon halogen hóa, chẳng hạn như metylen clorua hoặc cloform, amit của axit, chẳng hạn như dimetylformamit hoặc dimetyl axetamit, bazơ, chẳng hạn như bazơ nitơ dị vòng, ví dụ, pyridin hoặc *N*-methylpyrrolidin-2-on, anhydrit của axit carboxylic, chẳng hạn như anhydrit của axit alkanoic mạch ngắn, ví dụ, anhydrit của axit axetic, hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, chẳng hạn như xyclohexan, hexan hoặc

isopentan, methyxcyclohexan, hoặc hỗn hợp của các dung môi, ví dụ, dung dịch chứa nước, trừ khi được quy định khác trong bản mô tả về quy trình này. Hỗn hợp dung môi này cũng có thể được sử dụng trong điều chế, ví dụ, bằng sắc ký hoặc phân bố.

Hợp chất, bao gồm muối của nó, cũng có thể được thu ở dạng hydrat, hoặc tinh thể của nó có thể, ví dụ, bao gồm dung môi được sử dụng để kết tinh. Các dạng tinh thể khác có thể có mặt.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng của quy trình này trong đó hợp chất có thể thu được là chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ của quy trình này được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu và các bước còn lại của quy trình được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu khởi đầu được tạo ra dưới các điều kiện phản ứng hoặc được sử dụng ở dạng chất dẫn xuất, ví dụ, ở dạng được bảo vệ hoặc ở dạng muối, hoặc hợp chất có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế được tạo ra dưới các điều kiện của quy trình và được xử lý thêm *in situ*.

Tất cả các nguyên liệu khởi đầu, đơn vị cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất khử nước, dung môi, và chất xúc tác được dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21).

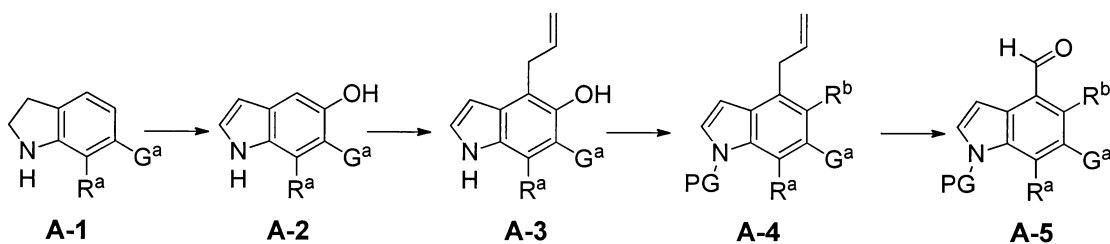
Các khía cạnh tổng hợp tổng quát

Các ví dụ sau nhằm minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Diễn hình là, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các sơ đồ được đề xuất sau đây.

Các hợp chất A-5, trong đó PG là nhóm bảo vệ (tốt hơn nếu là Boc hoặc Ts), R^a là halo hoặc alkyl, và R^b là alkoxy, và G^a là hydro hoặc flo có thể được điều chế bằng phương pháp chung được chỉ ra trong Sơ đồ 1.

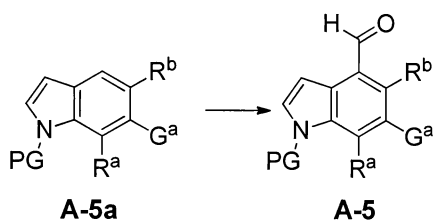
Sơ đồ 1



Chuyển hóa indolin A-1 thành 5-hydroxyindol A-2 tương ứng có thể được thực hiện bằng cách xử lý với kali nitrosodisulfonat tốt hơn nếu trong hỗn hợp dung môi của axeton/dung dịch đệm hòa tan trong nước ở pH=7 ở 0°C hoặc ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhóm hydroxy của A-2 này có thể được alkyl hóa mà sử dụng phản ứng kiểu Mitsunobu với rượu alkyl trong dung môi thích hợp chẳng hạn như toluen. Sau đó sản phẩm này có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất C-allyl chẳng hạn như A-3 bằng phản ứng chuyển vị sigma hoạt hóa bằng nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng 200°C đến 250°C không sử dụng dung môi. Sau đó, hợp chất A-3 có thể được phản ứng với rượu (ví dụ, MeOH, BnOH) sử dụng các điều kiện kiểu Mitsunobu mà cho phép sự phân hóa ở R^b . Sau sự bảo vệ nitơ của indol này mà sử dụng TsCl và bazơ thích hợp, tốt hơn nếu là NaH, hoặc theo cách khác bằng Boc_2O với sự có mặt của lượng chất xúc tác DMAP có thể tạo ra hợp chất chẳng hạn như A-4. Đồng phân hóa liên kết đôi của A-4 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với $Pd(OAc)_2$ trong rượu hexafluoroisopropyl (HFIPA). Sau đó, phân cắt olefin này được thực hiện bằng phản ứng với osmi tetraoxit và natri periodat để thu được A-5.

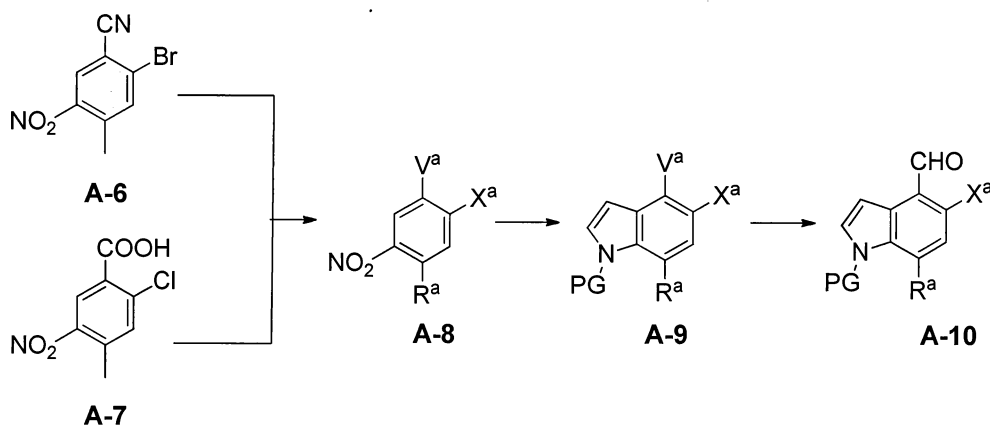
Ngoài ra, hợp chất A-5, trong đó PG là nhóm bảo vệ (tốt hơn nếu là Boc), R^a là alkyl, R^b là alkoxy, và G^a là hydro cũng có thể được điều chế bằng cách formyl hóa indol A-5a mà sử dụng các chất phản ứng kiểu Vilsmeier chẳng hạn như *N*-(clometylen)-*N*-metylbenzenamini clorua trong axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến nhiệt độ phòng như được biểu diễn trong sơ đồ 1b.

Sơ đồ 1b



Hợp chất A-10, trong đó X^a là Cl, Br, hoặc SMe, có thể được điều chế theo sơ đồ 2.

Sơ đồ 2

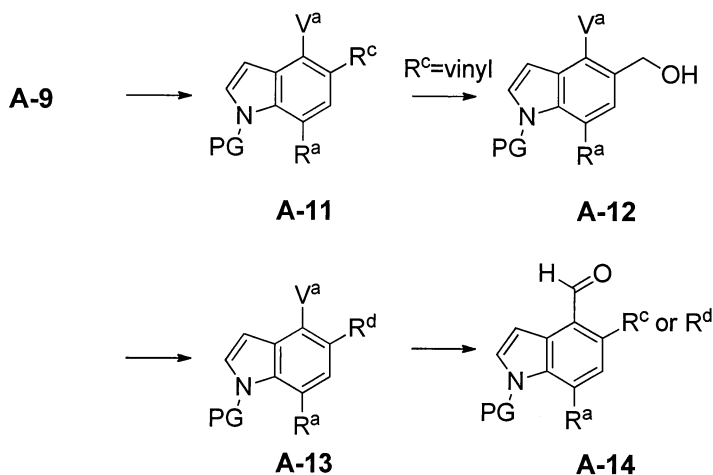


Thế dây thom ái nhân A-6 (CAS: 1202858-65-8) có thể được thực hiện bằng natri thiometoxit trong DMF ở 60°C để thu được 8 ($X^a = \text{SMe}$). Ngoài ra, A-7 (CAS: 101580-96-5) có thể được chuyển hóa thành A-8 ($X^a = \text{Cl}$, $V^a = \text{CH}_2\text{OTHP}$) bằng phản ứng khử sử dụng 1,1,1-triclo-2-metylpropan-2-yl carbonocloridat và NaBH_4 , sau đó, bảo vệ hydroxy tạo ra bằng 3,4-dihydro-2H-pyran với sự có mặt của TsOH. Chuyển hóa A-8 (V^a là CN hoặc $\text{CH}_2\text{-OTHP}$) thành indol A-9 có thể được thực hiện bằng phản ứng Bartoli sử dụng vinylmagie bromua trong THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ phòng, sau đó là sự bảo vệ indol này. Sự bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng TsCl và bazơ thích hợp tốt hơn nếu là NaH, hoặc ngoài ra sự bảo vệ có thể được thực hiện bằng Boc_2O với sự có mặt của lượng chất xúc tác DMAP. Aldehyt A-10 có thể được tiếp cận nếu $V^a = \text{CN}$ bằng phản ứng khử với DIBAL sau đó là thủy phân axit, tốt hơn nếu sử dụng HCl chứa nước. Ngoài ra, nếu $V^a = \text{CH}_2\text{OTHP}$, A-10 có thể được tiếp cận bằng phản ứng khử bảo vệ của nhóm bảo vệ THP qua phản ứng thủy phân do axit tốt hơn

nếu sử dụng TsOH trong EtOH, sau đó là phản ứng oxi hóa tốt hơn nếu sử dụng MnO_2 hoặc phức SO_2 -pyridin.

Hợp chất A-14, trong đó R^c là alkyl và R^d là $\text{CH}_2\text{O-alkyl}$, hoặc $\text{CH}_2\text{-phthaloyl}$, có thể được điều chế theo sơ đồ 3.

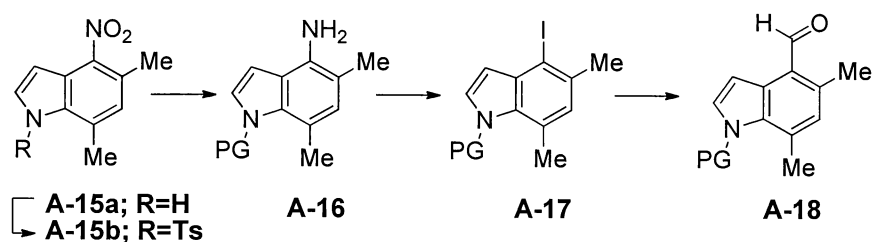
Sơ đồ 3



Indol A-9 ($\text{X}^a = \text{Cl}$ hoặc Br , $\text{V}^a = \text{CN}$ hoặc CH_2OTHP) có thể được chuyển hóa thành A-11 trong đó $\text{R}^c = \text{alkyl}$ hoặc vinyl mà sử dụng phản ứng ghép mạch Suzuki với boronat thích hợp (chẳng hạn như alkyl trifloborat, hoặc phức 2,4,6-trivinylxyclotriboroxan-pyridin). Ngoài ra phản ứng ghép mạch kiểu Negishi sử dụng alkyl kẽm halogenua có thể được sử dụng thay cho phản ứng Suzuki. A-11 ($\text{R}^c = \text{vinyl}$) có thể được chuyển hóa tiếp thành A-12 bằng phản ứng dihydroxy hóa tốt hơn nếu sử dụng $\text{ADmix-}\alpha$, sau đó là phân cắt oxi hóa sử dụng NaIO_4 và phản ứng khử aldehyt tạo thành bằng NaBH_4 . Alkyl hóa nhóm hydroxy của A-12 có thể được thực hiện bằng cách loại proton hóa bằng bazơ thích hợp, tốt hơn nếu là NaH , và phản ứng với ái điện tử thích hợp chẳng hạn như MeI hoặc SEM-Cl để thu được A-13. Ngoài ra A-12 có thể tham gia phản ứng Mitsunobu với phthalimit. Sau cùng, indol thuộc kiểu A-13 có thể được chuyển hóa thành A-14 theo Sơ đồ 2 (tức là $\text{A-9} \rightarrow \text{A-10}$).

Aldehyt A-18 có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 4.

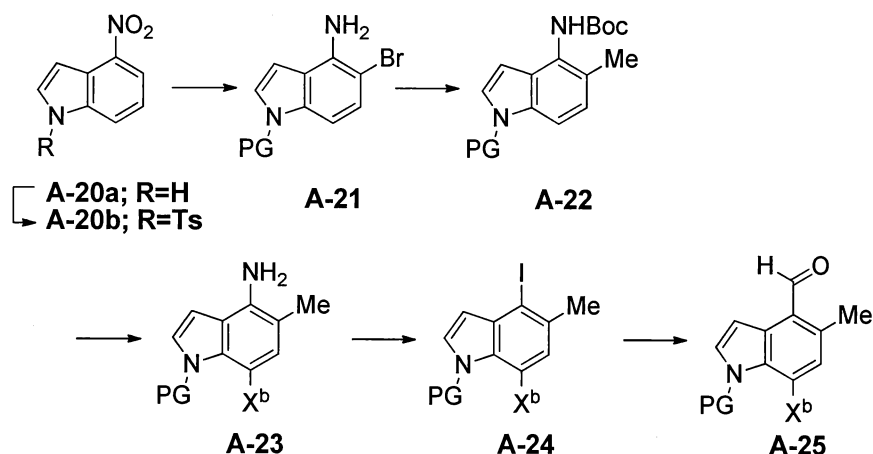
Sơ đồ 4



Indol A-15a (CAS: 1190314-35-2) có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng TsCl và bazơ thích hợp, tốt hơn nếu là NaH, để thu được A-15b. Giảm độ hoạt động của nitro, tốt hơn nếu bằng cách sử dụng kim loại kẽm trong hỗn hợp dung môi EtOAc/MeOH, có thể tạo ra anilin A-16, mà có thể được chuyển hóa thành iodoindole A-17 trong lúc xử lý với NaNO_2 , sau đó là I_2 . Xử lý A-17 với butyl lithi với sự có mặt của DMF có thể tạo ra aldehyt A-18.

Các hợp chất A-25 trong đó $\text{X}^b = \text{Cl}$, hoặc Br, có thể được điều chế bằng trình tự được mô tả trong sơ đồ 5.

Sơ đồ 5

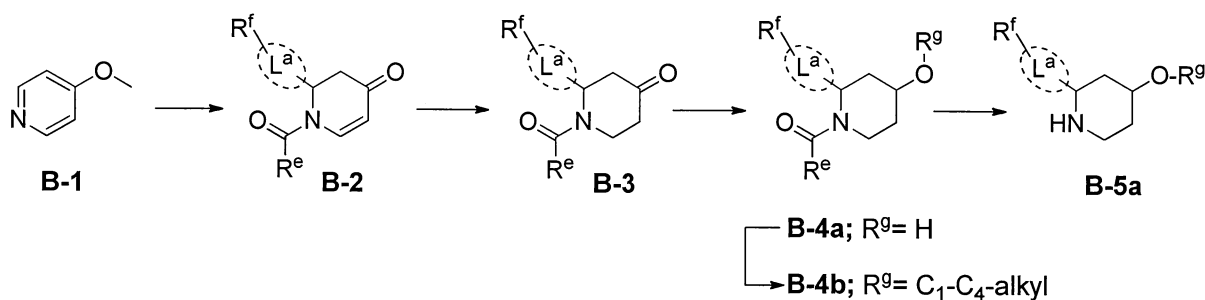


Indol A-20a (CAS: 4769-97-5) có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng TsCl và bazơ thích hợp, tốt hơn nếu là NaH, để thu được A-20b. Giảm độ hoạt động của nitro của A-20b, tốt hơn nếu sử dụng kẽm metal trong hỗn hợp dung môi EtOAc/MeOH, sau đó là brom hóa, tốt hơn là bằng NBS, có thể tạo ra A-21. Bảo vệ Boc của anilin A-21 này, sau đó là ghép mạch Suzuki sử dụng kali metyltrifloborat có thể tạo ra A-22. Khử bảo vệ do axit nhóm Boc của A-22, sau đó là halogen hóa sử dụng NBS hoặc NCS có thể tạo ra

halogenua thuộc loại A-23. Chuyển hóa anilin A-23 thành aldehyt A-25 có thể được thực hiện theo sơ đồ 4 (tức là A-17 $\rightarrow$ A-18).

Hợp chất B-5a, trong đó R^f là H, F, Cl, Br, SMe, hoặc CN; và R^g = H hoặc C_1 - C_4 alkyl; và L^a là nhóm aryl tùy ý được thế bằng $-R^f$; có thể được điều chế bằng phương pháp chung được nêu sơ lược trong sơ đồ 6.

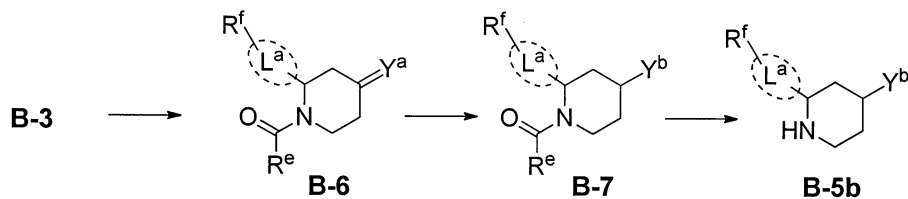
Sơ đồ 6



4-metoxypyridin B-1 có thể được chuyển hóa thành hợp chất B-2, trong đó R^e là nhóm alkoxy (tốt hơn nếu là -OPh, -OBn hoặc -OtBu), bằng cách *N*-axyl hóa tại chỗ (*in situ*) bằng cloformat chẳng hạn như benzyl hoặc phenyl cloformat, sau đó bổ sung arylmagie halogenua, và sau đó là thủy phân do axit, tốt hơn nếu sử dụng dung dịch HCl chứa nước. Ngoài ra, B-2 nếu R^e = OtBu có thể được tổng hợp theo trình tự sau đây: phản ứng giữa B-1 và phenyl cloformat; xử lý với thuốc thử aryl Grignard để cài đặt L^a ; xử lý với KOtBu chuyển phenyl cloformat thành nhóm bảo vệ Boc; và sau đó, thủy phân do axit để tạo ra keton. Sau đó liên kết đôi của B-2 có thể tham gia phản ứng khử sử dụng sự lựa chọn chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như L-Selectride[®], hoặc kim loại khử chẳng hạn như kẽm, để thu được keton B-3. Sự khử này cũng có thể được thực hiện bằng sự hydro hóa qua Pd/C trong môi trường khí hydro được nén hóa ở khoảng lên đến 20bar (1 bar = 1MPa). Sau đó B-3 có thể được chuyển hóa thành rượu B-4a (R^g = H) tương ứng sử dụng chất phản ứng khử chẳng hạn như NaBH₄ hoặc LiBH₄. Alkyl hóa B-4a có thể được thực hiện bằng phản ứng với chất ái điện tử chẳng hạn như MeI hoặc EtI với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như NaH trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMF, để tạo ra B-4b (R^g = C_{1-4} alkyl). Sau cùng, khử bảo vệ của B-4a và B-4b có thể tạo ra B-5a bằng cách sử dụng các điều kiện chẳng hạn như thủy phân bazơ chứa nước (R^e = OPh), hydro hóa có chất xúc tác (R^e = OBn), hoặc xử lý bằng axit (R^e = OtBu).

Hợp chất chẳng hạn như B-5b, trong đó Y^b là C_1 - C_4 -alkyl, CH₂OH, CH₂CN hoặc NH-Cbz; có thể được điều chế bằng phương pháp chung được nêu sơ lược trong sơ đồ 7.

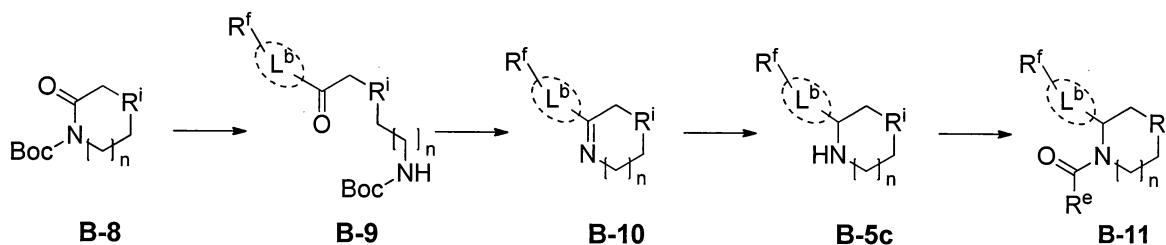
Sơ đồ 7



B-3 có thể tham gia phản ứng kiểu Wittig sử dụng alkylphosphoni halogenua chẳng hạn như metyltriphenylphosphoni bromua ($Y^a = CH_2$), etyltriphenylphosphoni bromua ($Y^a = CHCH_3$), hoặc phản ứng kiểu Horner-Wadsworth-Emmons mà sử dụng diethyl xyanometylphosphonat ($Y^a = CHCN$) để tạo ra B-6. B-6, nếu $Y^a = CH_2$, có thể tham gia hydroborat hóa mà sử dụng 9-BBN, sau đó là xử lý với hydro peroxit, để thu được B-7 ($Y^b = CH_2OH$). Ngoài ra, hydro hóa B-6, nếu $Y^a = CHCH_3$ hoặc $CHCN$, có thể tạo ra B-7 (Y^b lần lượt là $= CH_2CH_3$ hoặc CH_2CN), mà có thể là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. Theo một cách khác, hợp chất B-7 (nếu $Y^b = NHCbz$) có thể thu được bằng cách ngưng tụ B-3 với *tert*-butyl sulfinylamit với sự có mặt của chất phản ứng khử nước, chẳng hạn như $Ti(OiPr)_4$ hoặc $Zr(OtBu)_4$, sau đó là phản ứng khử sulfinylimin bằng $NaBH_4$. Sau đó sulfinylamit thu được có thể được xử lý bằng axit thích hợp chẳng hạn như HCl trong metanol để thu được amin bậc một tương ứng, mà sau đó có thể được phản ứng với Cbz-Cl để tạo ra B-7 ($Y^b = NHCbz$). Chuyển hóa từ B-7 thành B-5b có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn như được đề cập trên đây (ví dụ, B-4 thành B-5a).

Ngoài ra, các hợp chất B-11 và B-5c, trong đó: $L^b = L^a$, hoặc vòng dị vòng mà tùy ý được thế bằng R^f ; $R^i = -CH_2-$, $-CH(OTBDPS)-$, $-CH(OH)-$, hoặc $-C(Me)_2-$; và $n = 0$ hoặc 1; có thể được điều chế theo sơ đồ 8a.

Sơ đồ 8a



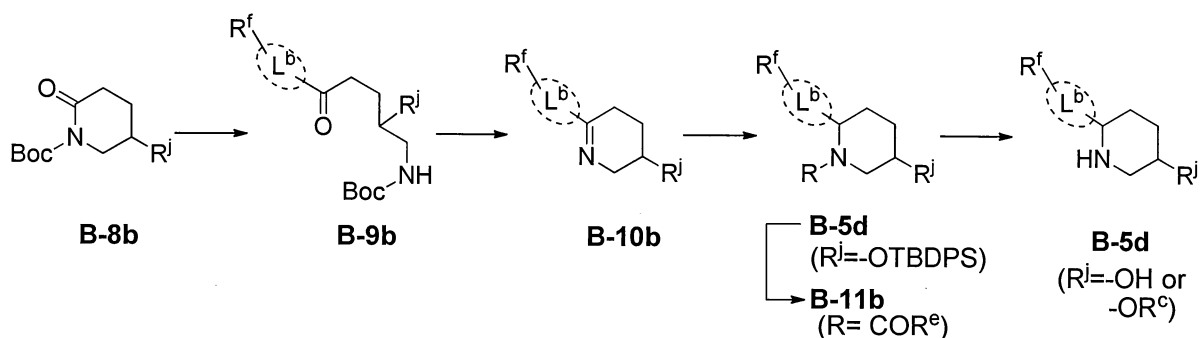
B-8 có thể được phản ứng với chất phản ứng Grignard thích hợp chẳng hạn như (4-(metylthio)phenyl)magne bromua, để tạo ra B-9. Khử bảo vệ của nhóm Boc của B-9 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với dung môi và axit thích hợp chẳng hạn như HCl trong dioxan. Phản ứng loại nước sau đó mà sử dụng chất phản ứng chẳng hạn như

Ti(OiPr)₄ có thể tạo ra imin dạng vòng B-10 tương ứng. Theo một cách khác, B-10 có thể được tiếp cận trực tiếp bằng cách xử lý B-9 với TMSOTf với sự có mặt của 2,6-lutidin. Sau đó, B-10 có thể được khử bằng cách sử dụng chất phản ứng chẳng hạn như NaBH₄, để thu được B-5c.

Hợp chất chẳng hạn như B-5c nếu Rⁱ = -CH(OTBDPS)- sau đó có thể được chuyển hóa thành alcon tương ứng (B-11 nếu Rⁱ = -CH(OH)-) như sau: bảo vệ nitơ bằng nhóm thích hợp chẳng hạn như Boc hoặc Cbz; khử bảo vệ của nhóm TBDPS này bằng cách xử lý với anion florua ái nhân tốt hơn nếu là qua việc sử dụng TBAF trong THF hoặc bằng cách thủy phân với HCl trong MeOH; và sau đó bằng các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 6 (ví dụ B-4a thành B-5a) để giải phóng amin này.

Theo một cách khác, hợp chất chẳng hạn như B-11b và B-5d, trong đó: R^j = OTBDPS hoặc OR^e; có thể được điều chế theo sơ đồ 8b.

Sơ đồ 8b

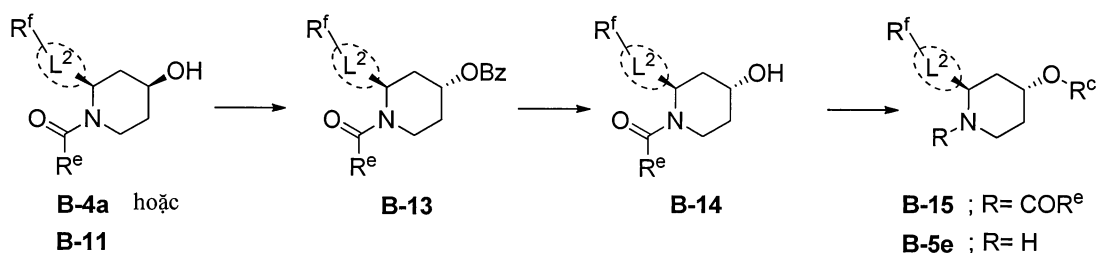


B-8b (nếu R^j = CH(OTBDPS)) có thể được phản ứng với chất phản ứng Grignard thích hợp chẳng hạn như (4-xyanophenyl)magne bromua, để tạo ra B-9b. Khử bảo vệ của nhóm Boc của B-9b, sau đó là tạo ra imin có thể được thực hiện bằng cách xử lý với TMSOTf với sự có mặt của 2,6-lutidin để thu được B-5d (R^j = OTBDPS), mà sau đó có thể được chuyển hóa thành B-11b. B-11b (nếu R^j = OTBDPS) sau đó có thể được chuyển hóa thành B-5d (nếu R^j = OH, hoặc OR^e) bằng các phương pháp tiêu chuẩn được mô tả trong sơ đồ 6.

Hợp chất chẳng hạn như B-4a hoặc B-11 có thể được chuyển hóa thành chất đồng phân không đối quang tương ứng như được thể hiện trong sơ đồ 9. Lưu ý, lượng tương đối tỷ lệ được thể hiện trong sơ đồ 9 chỉ nhằm minh họa sáng chế và không xác định cấu hình tuyệt đối cụ thể. Điển hình là, phản ứng tạo ra hỗn hợp của chất đồng phân

không đối quang thường là với chất đồng phân không đối quang đơn nhất chiếm phần lớn so với các đồng phân còn lại.

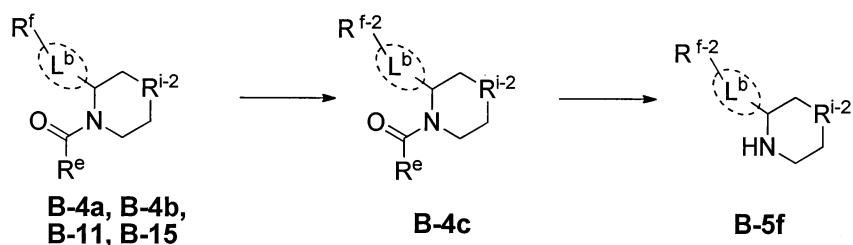
Sơ đồ 9



Chuyển đổi hóa tỷ lượng hydroxy của B-4a hoặc B-11 có thể được thực hiện bằng phản ứng với axit carboxylic chẳng hạn như axit benzoic trong các điều kiện phản ứng kiểu Mitsunobu trong dung môi thích hợp, tốt hơn nếu là trong THF, để tạo ra B-13. Xà phòng hóa sau đó mà sử dụng các điều kiện chẳng hạn như K₂CO₃ trong metanol có thể tạo ra B-14. B-14 sau đó có thể được chuyển hóa thành B-15, và sau đó thành amin B-5e sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 6 (ví dụ B-4a thành B-5a).

Hợp chất B-5f; trong đó R^{f-2} là COO-alkyl; và Rⁱ⁻² là -CH(OR^e)- hoặc -C(Me)₂-; có thể được điều chế theo sơ đồ 10.

Sơ đồ 10

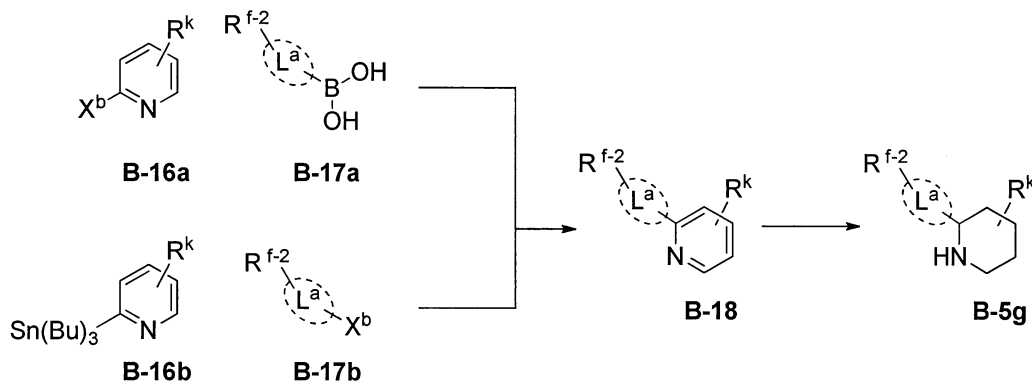


B-4a, B-4b, B-11, hoặc B-15 nếu R^f = CN có thể tham gia thủy phân nhóm nitril bằng cách sử dụng nguồn hydroxit, tốt hơn nếu là bari hydroxit, trong dung môi thích hợp tốt hơn nếu là hỗn hợp của *i*PrOH/H₂O, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 80°C và 110°C. Sau đó axit tạo thành có thể được chuyển hóa thành alkyl este B-4c tương ứng sử dụng chất phản ứng chẳng hạn như trimethylsilyldiazometan trong hỗn hợp dung môi toluen/metanol (R^{f-2} = CO₂Me), hoặc bằng cách xử lý với dung môi chứa ancol khan với axit chẳng hạn như HCl chứa metanol. Ngoài ra B-4b, B-11, hoặc B-15 nếu R^f = Cl hoặc Br có thể được chuyển hóa tương ứng thành B-4c bằng cách carbonyl hóa mà sử dụng cacbon monooxit với sự có mặt của bazơ, chẳng hạn như trietylamin và chất xúc tác paladi với phối tử thích hợp chẳng hạn như (*rac*-BINAP)PdCl₂ trong dung môi thích hợp

chẳng hạn như metanol. Khử bảo vệ của B-4c có thể được thực hiện bằng cách áp dụng các phương pháp như được mô tả trong sơ đồ 6 để thu được B-5f.

Hợp chất B-5g trong đó $R^k = \text{alkyl}$, có thể được điều chế theo sơ đồ 11.

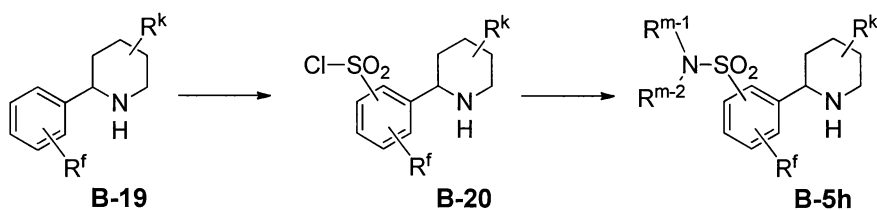
Sơ đồ 11



Hợp chất thuộc loại B-16a (nếu $X^b = Cl, Br$ hoặc I) có thể được phản ứng với organoboronat được thể thích hợp (B-17a) sử dụng các điều kiện phản ứng kiểu Suzuki để tạo ra B-18. Ngoài ra, B-18 có thể được điều chế từ các hợp chất thuộc loại B-16b và B-17b qua phương pháp ghép mạch kiểu Stille. Việc khử vòng pyridin của B-18 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất xúc tác chẳng hạn như PtO_2 trong môi trường hydro trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol với sự có mặt của axit chẳng hạn như HCl , để thu được piperidin B-5g.

Hợp chất B-5h; có thể được điều chế theo cách được mô tả trong sơ đồ 12 trong đó R^{m-1} và R^{m-2} độc lập được chọn từ hydro hoặc alkyl.

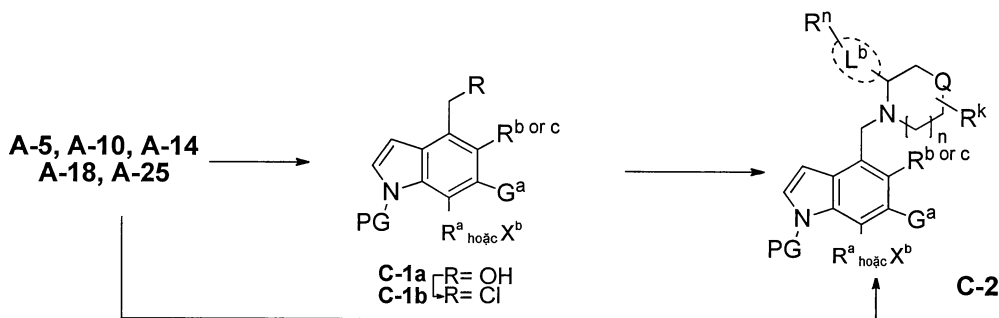
Sơ đồ 12



Sulfonyl hóa hợp chất chẳng hạn như B-19 nếu $R^f = H, Br, Cl$, hoặc F , có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng chẳng hạn như axit closulfonic để thu được B-20, mà sau đó có thể được xử lý bằng nhiều amin bậc một ($R^{m-1}-NH_2$) và amin bậc hai ($R^{m-1}R^{m-2}-NH$) khác nhau chẳng hạn như amoniac hoặc metylamin, để tạo ra B-5h.

Hợp chất C-2 trong đó $R^n = -R^f, R^{f-2}$, hoặc $-SO_2NR^{m-1}R^{m-2}$; và $Q = R^i, R^{i-2}$ hoặc O ; và R^b và R^c lần lượt là các nhóm độc lập; có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 13.

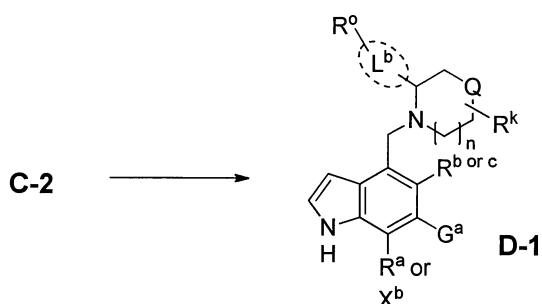
Sơ đồ 13



Các indol aldehyt A-5, A-10, A-14, A-18 hoặc A-25, có thể được khử bằng hydrua mà cho chất phản ứng trong dung môi thích hợp chẳng hạn như NaBH_4 trong hỗn hợp của metanol/THF, để tạo ra C-1a. Sau đó, chuyển đổi hydroxy tạo thành thành clorua C-1b có thể được thực hiện bằng cách xử lý với metansulfonyl clorua và Et_3N , hoặc bằng cách phản ứng cách trực tiếp với (clometylen)dimetylmoni clorua. C-1b có thể được phản ứng với amin dạng vòng chẳng hạn như B-5a, B-5b, B-5c, B-5d, B-5e B-5f, B-5g, B-5h, hoặc amin dạng vòng thương mại chẳng hạn như este của axit 4-(morpholin-3-yl)benzoic với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như kali cacbonat trong dung môi chẳng hạn như DMSO ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C để thu được C-2. Ngoài ra, aldehyt A-5, A-10, A-14, A-18 hoặc A-25 có thể được ghép mạch với amin dạng vòng được mô tả trên đến mà sử dụng các điều kiện alkyl hóa khử, ví dụ, xử lý với natri triaxetoxyborohydrua trong DCE, để tạo ra C-2.

Hợp chất D-1 trong đó $\text{R}^0 = \text{R}^n$, CONH_2 , hoặc COOH , có thể được điều chế theo sơ đồ 14.

Sơ đồ 14

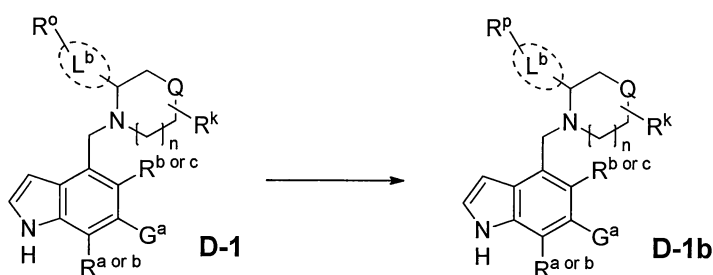


Khử bảo vệ của PG (PG= Ts hoặc Boc) trong hợp chất C-2 có thể được thực hiện bằng xử lý với bazơ chẳng hạn như KOH trong dung môi thích hợp chẳng hạn như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C trong môi trường chiếu vi sóng, để thu được D-1. Khử bảo vệ của PG từ C-2 nếu $\text{R}^0 = \text{CN}$ cũng có thể thu được bằng phản ứng đi kèm của nitril để tạo ra D-1 trong đó $\text{R}^0 = -\text{COOH}$ hoặc $-\text{CONH}_2$. Ngoài ra, chuyển hóa

C-2, nếu (PG= Boc), thành D-1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với nguồn hydroxit chẳng hạn như KOH hoặc LiOH trong hệ thống dung môi thích hợp chẳng hạn như hỗn hợp của THF/metanol/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 100°C. Ngoài ra, xử lý C-2, nếu PG= Boc, với axit thích hợp chẳng hạn như TFA trong dung môi chẳng hạn như CH₂Cl₂ ở nhiệt độ tốt hơn nếu là 0°C có thể tạo ra D-1.

Hợp chất D-1b trong đó R^p= CH₂OH, CH₂NH₂, CONR^{m-1}R^{m-2}, hoặc tetrazol, có thể được điều chế theo Sơ đồ 15.

Sơ đồ 15



D-1 nếu R⁰= COOR, COOH, hoặc CN, có thể được biến đổi thêm bằng cách sử dụng chất phản ứng khử chẳng hạn như LiAlH₄ trong dung môi thích hợp chẳng hạn như THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C và 50°C, để tạo ra D-1b (R^p= CH₂OH, CH₂NH₂). Theo một cách khác, D-1, nếu R⁰= COOH, cũng có thể được ghép mạch với nhiều amin bậc một và amin bậc hai (HNR^{m-1}R^{m-2}) khác nhau chẳng hạn như metylamin, hoặc sulfonamid chẳng hạn như metansulfonamid bằng cách sử dụng các điều kiện mà tạo ra liên kết amit của chúng mà được biết rõ với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, để tạo ra các amit thuộc loại D-1b. Ngoài ra, D-1 nếu R⁰= CN có thể được chuyển hóa thành D-1b (R^p= tetrazol) bằng cách xử lý với azua chứa các chất phản ứng chẳng hạn như natri azua với sự có mặt của chất xúc tác chẳng hạn như trietylamin hydroclorua trong dung môi thích hợp chẳng hạn như clobenzen ở nhiệt độ được tăng lên nằm trong khoảng 100°C đến 150°C.

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình theo sáng chế, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của nó được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong trong đó nguyên liệu khởi đầu được tạo ra tại chỗ (*in situ*) trong các điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc nguyên liệu tinh khiết quang.

Hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo các phương pháp nhìn chung là đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Mọi dạng chất hồ biến cũng được chủ định bao gồm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng. Theo phương án khác, dược phẩm chứa ít nhất hai chất mang được dụng, chẳng hạn như các chất mang được mô tả ở đây. Với mục đích của sáng chế, trừ khi được quy định khác, solvat và hydrat thông thường được coi là dược phẩm. Tốt hơn là, các chất mang được dụng tiết trùng. Dược phẩm có thể được bào chế cho các đường sử dụng cụ thể chẳng hạn như cho dùng qua đường miệng, cho dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa, và cho dùng qua đường ruột, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn (bao gồm mà không giới hạn ở viên nang, viên nén, viên nén tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm mà không giới hạn dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Dược phẩm có thể được xử lý bằng các quy trình dược thông thường chẳng hạn như khử trùng và/hoặc có thể chứa chất pha loãng, chất làm trơn trơn thông thường, hoặc chất đệm, cũng như chất trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất thấm ướt, chất tạo nhũ và chất đệm, v.v.

Diễn hình là, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa thành phần hoạt tính cùng với một hoặc nhiều:

- a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;
- b) chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi và/hoặc polyetylglycol của nó; ngoài ra còn với viên nén
- c) tá dược dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp gây sủi bọt; và
- e) chất hấp phụ, chất tạo màu, hương liệu và chất tạo ngọt.

Viên nén có thể được bao phim hoặc được bao lớp tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa nước hoặc huyền

phù chứa dầu, dạng bột hoặc dạng hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc sirô hoặc cốm ngọt. Các chế phẩm dự định dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực này để bào chế được phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản để cung cấp dạng được phẩm đẹp mắt và dễ uống. Viên nén có thể chứa hoạt chất theo sáng chế trộn lẫn với tá dược được dùng không độc thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các chất hòa tan trơ, như là canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc gôm acacia; và chất pha loãng trơ, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén dài này không được phủ hoặc được phủ bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong ống tiêu hóa và do đó, cung cấp sự hoạt động được duy trì trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian như là glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được hiện diện ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với chất hòa tan rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin dạng lỏng hoặc dầu oliu.

Các chế phẩm có thể tiêm nhất định là dung dịch hoặc huyền phù chứa nước đẳng trương, và dạng thuốc đạn được bào chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù chứa mỡ. Các chế phẩm đã nêu có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược, như là chất bảo quản, chất làm bền, chất thấm ướt hoặc chất tạo nhũ tương, các chất điều khiển dung dịch, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, các chế phẩm này có thể còn chứa các chất có giá trị điều trị khác. Các chế phẩm đã nêu được điều chế theo các phương pháp tương ứng là trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, và chứa khoảng 0,1%-75%, hoặc chứa khoảng 1%-50%, hoạt chất theo sáng chế.

Chế phẩm thích hợp sử dụng qua da bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Chất mang thích hợp để vận chuyển qua da chứa các dung môi được dùng hấp thụ được để hỗ trợ sự đi qua da của vật chủ. Ví dụ, các thiết bị dùng qua da ở dạng băng dán gồm phần chứa phía sau, phần chứa đựng hợp chất theo sáng chế tùy ý với chất mang, tùy ý với hàng rào kiểm soát để vận chuyển hợp chất theo

sáng chế qua da của vật chủ ở tốc độ đã được xác định trước và được kiểm soát qua khoảng thời gian được kéo dài, và là phương tiện để bảo đảm thiết bị này gắn với da của vật chủ.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng tại chỗ, ví dụ, với da và mắt, bao gồm các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel chứa nước hoặc chế phẩm dạng xịt được, ví dụ, vận chuyển bằng sol khí hoặc vận chuyển tương tự. Các hệ thống vận chuyển tại chỗ này cụ thể là thích hợp để sử dụng ngoài da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, tác dụng phòng bệnh trong kem, dạng dung dịch chứa nước, dạng xịt chống nắng và các chế phẩm tương tự. Vì thế, các chế phẩm này cụ thể là thích hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất làm bền, chất tăng cường tính trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như sử dụng ở đây, sử dụng tại chỗ cũng có thể bao gồm sử dụng bằng cách hít hoặc sử dụng trong mũi. Chế phẩm này có thể được vận chuyển thuận lợi ở dạng bột khô (có thể là dạng riêng lẻ, dạng hỗn hợp, ví dụ, trộn khô với lactoza, hoặc chế phẩm dạng hạt thành phần được trộn, ví dụ, với phospholipit) từ chế phẩm hít dạng bột khô hoặc từ chế phẩm xịt sol khí từ bình chứa, bơm, bình xịt, bình phun hoặc ống phun điều áp, bao gồm hoặc không bao gồm việc sử dụng bộ phận đẩy thích hợp.

Chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ mắt, bột, dung dịch, huyền phù, để sử dụng tại chỗ cũng được chủ định là nằm trong phạm vi sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm dạng khan và dạng phân liều chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, do nước có thể gây ra sự phân hủy một số hợp chất cụ thể.

Dược phẩm dạng khan và dạng phân liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách dùng các thành phần khan hoặc có lượng ẩm ít và trong điều kiện hơi ẩm ít hoặc độ ẩm ít. Dược phẩm dạng khan có thể được điều chế và cất giữ sao cho tính khan ban đầu của nó được giữ nguyên. Do vậy, chế phẩm dạng khan được đóng gói bằng cách dùng các vật liệu đã biết để ngăn ngừa sự tiếp xúc với nước sao cho chế phẩm này được bao gồm trong các chế phẩm kit thích hợp. Các ví dụ về sự bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ở, lá kim loại hàn kín, các loại nhựa, dụng cụ chứa liều đơn vị (ví dụ, dạng ống), túi đóng gói dạng vỉ rỗng, và túi đóng gói dạng dây.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm và dạng phân liều chứa một hoặc nhiều chất để giảm tốc độ phân hủy của hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất. Các chất này như được

đề cập ở đây là "chất làm ổn định" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa như là axit ascorbic, chất đệm duy trì pH, hoặc chất đệm duy trì độ muối, v.v.

Ứng dụng phòng và điều trị bệnh

Hợp chất có công thức I ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, bộc lộ các tính chất có giá trị về mặt dược lý, ví dụ, các tính chất điều biến yếu tố B, các tính chất điều biến con đường bổ thể và điều biến các tính chất của con đường bổ thể không cổ điển, ví dụ, như được chứng tỏ trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* như được đề xuất trong các phần tiếp theo, và do đó được đề xuất để điều trị bệnh.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính bổ thể tăng bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế. Theo các khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính tăng của vòng khuếch đại C3 của con đường bổ thể. Theo các phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh do bổ thể trong đó sự hoạt hóa bổ thể được cảm ứng bằng các tương tác kháng thể-kháng nguyên, bằng thành phần của bệnh tự miễn, hoặc bằng tổn thương do thiếu máu cục bộ.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già (AMD) bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, các bệnh nhân mà hiện chưa có triệu chứng nhưng có nguy cơ phát triển rối loạn liên quan đến triệu chứng của bệnh thoái hóa điểm vàng là thích hợp để cho dùng hợp chất theo sáng chế. Phương pháp phòng hoặc điều trị AMD này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp phòng hoặc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng hoặc khía cạnh của AMD được chọn từ sự hình thành chất lắng cặn màu vàng ở mắt, chứng viêm mắt hoặc tế bào mắt, mất các tế bào thụ quang, mất thị giác (bao gồm mất thị lực hoặc trường thị lực), sự hình thành tân mạch (bao gồm CNV), bong võng mạc, thoái hóa tế bào thụ quang, thoái hóa RPE, thoái hóa võng mạc, thoái hóa hắc võng mạc, thoái hóa tế bào nón, mất chức năng võng mạc, tổn thương võng mạc do phơi nhiễm với ánh sáng, tổn thương màng Bruch, và/ hoặc mất chức năng RPE.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng, bao gồm, để ngăn cản sự khởi phát của AMD, để ngăn cản sự diễn tiến từ AMD nhẹ sang các dạng nặng

của AMD bao gồm AMD tân mạch hoặc bệnh teo đảo tế bào thụ quang, để làm chậm và/hoặc ngăn chặn sự diễn tiến của bệnh teo đảo tế bào thụ quang, để phòng hoặc điều trị phù điểm vàng do AMD hoặc do các tình trạng khác (chẳng hạn như bệnh vông mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, hoặc các tổn thương không do phẫu thuật hoặc tổn thương sau phẫu thuật), để phòng hoặc giảm mất thị lực do AMD, và để cải thiện thị lực đã mất do trước đó mắc AMD nhẹ hoặc AMD nặng. Nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp điều trị kháng VEGF để điều trị cho các bệnh nhân mắc AMD tân mạch hoặc để phòng AMD tân mạch. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do bỏ thể bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, trong đó bệnh hoặc rối loạn đã nêu được chọn từ bệnh viêm màng bồ đào, bệnh thoái hóa điểm vàng ở tuổi trưởng thành, bệnh vông mạc do tiểu đường, bệnh vông mạc sắc tố, bệnh vông mạc, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch vông mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, và chứng tắc tĩnh mạch vông mạc.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do bỏ thể bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về những rối loạn hoặc bệnh do bỏ thể đã biết bao gồm: các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bỏ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, tổn thương do nhiệt bao gồm bỏng hoặc tổn thương do lạnh giá, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái

tạo mô và tái tạo thần kinh. Ngoài ra, bệnh do bỏ thể khác đã biết là các rối loạn và bệnh về phổi chẳng hạn như khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, bụi tro và chất khoáng (ví dụ, silicon, bụi than, beryli, và amian), xơ phổi, bệnh bụi phổi hữu cơ, tổn thương do hóa chất (do chất hóa học và khí gây kích ứng, ví dụ, clo, phosgen, lưu huỳnh đioxit, hydro sulfua, nitơ đioxit, amoniac, và axit clohydric), tổn thương do khói, tổn thương do nhiệt (ví dụ, bỏng nóng, bỏng lạnh), bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, bệnh viêm màng bồ đào (bao gồm bệnh Behcet và các dạng phụ khác của bệnh viêm màng bồ đào), hội chứng kháng phospho-lipit.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do bỏ thể bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, trong đó rối loạn hoặc bệnh đã nêu là bệnh hen, bệnh viêm khớp (ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp), bệnh tim tự miễn, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm đường ruột, tổn thương tái đầy máu do chứng thiếu máu cục bộ, hội chứng Barraquer-Simons, thâm tách máu, chứng viêm mạch anca, chứng đông máu globulin, luput hệ thống, luput ban đỏ, bệnh vẩy nến, bệnh đa xơ cứng, chuyển ghép tạng, bệnh về hệ thần kinh trung ương chẳng hạn như bệnh Alzheimer và các tình trạng thoái hóa thần kinh khác, hội chứng ure máu tan máu không điển hình (aHUS), chứng viêm cầu thận (bao gồm chứng viêm cầu thận tăng sinh màng), bệnh chất lắng đọng cặn, bệnh phòng rộp ngoài da (bao gồm bệnh bóng nước dạng bệnh bóng nước tự miễn, bệnh có bọng nước tự miễn, và bệnh da có bọng nước di truyền), bệnh bóng nước tự miễn hoặc MPGN II gây sẹo ở mắt.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng viêm cầu thận cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế. Các hội chứng của viêm cầu thận bao gồm, nhưng không bị giới hạn, protein niệu; tốc độ lọc của cầu thận giảm (GFR); thay đổi chất điện giải trong huyết thanh bao gồm tăng ure huyết (ure huyết, dư thừa nitơ ure huyết--BUN) và giữ muối, dẫn đến giữ nước gây tăng huyết áp và phù nề; tiểu ra máu và lắng cặn nước tiểu bất thường bao gồm lắng cặn hồng cầu; nồng độ protein trong máu thấp; nồng độ protein trong máu cao; và lipid niệu. Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị globulin huyết niệu kích phát về đêm (PNH) bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng

lượng có hiệu quả của chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có hoặc không dùng đồng thời với chất ức chế bổ thể C5 hoặc chất ức chế C5 convertaza chẳng hạn như Soliris.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp giảm rối loạn chức năng của hệ miễn dịch và/hoặc hệ thống đông máu liên quan đến tuần hoàn ngoài cơ thể bao gồm cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo quy trình bất kỳ mà bao gồm tuần hoàn máu của bệnh nhân từ mạch máu của bệnh nhân này, qua ống dẫn, và quay trở lại mạch máu của bệnh nhân này, ống dẫn này có bề mặt oxit nhôm bao gồm vật liệu có khả năng gây ra ít nhất một sự hoạt hóa bổ thể, hoạt hóa tiểu cầu, hoạt hóa bạch cầu, hoặc kết dính tiểu cầu-bạch cầu. Các quy trình này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tất cả các dạng của ECC, cũng như các quy trình có liên quan đến sự đưa cơ quan, mô hoặc mạch máu nhân tạo hoặc ngoại lai vào hệ thống tuần hoàn máu của bệnh nhân. Cụ thể hơn là, các quy trình này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các quy trình chuyển ghép tạng bao gồm các quy trình ghép tim, phổi, gan hoặc thận và các quy trình ghép các tế bào tiểu đảo.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế thích hợp dùng để điều trị bệnh và rối loạn liên quan đến chuyển hóa axit béo, bao gồm béo phì và các rối loạn chuyển hóa khác.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong các ống máu, các bộ kit chẩn đoán và thiết bị khác mà được sử dụng để thu và lấy mẫu máu. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong các bộ kit chẩn đoán này có thể ức chế hoạt hóa con đường bổ thể liên quan đến lấy mẫu máu *ex vivo*.

Dược phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị chứa khoảng 1-1000mg thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50-70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg thành phần hoạt tính. Liều dùng có hiệu quả điều trị bệnh này của một hợp chất, dược phẩm, hoặc chế phẩm của nó, phụ thuộc vào phân loài của đối tượng, trọng lượng cơ thể, tuổi và các tình trạng cá nhân, bệnh hoặc rối loạn này hoặc tính nghiêm trọng của nó được điều trị. Bác sĩ điều trị, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết thông thường có thể nhanh chóng xác định lượng có hiệu quả của các thành phần hoạt tính cần để phòng, điều trị hoặc ức chế diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn.

Các đặc tính liều được viện dẫn trên đây có thể được kiểm nghiệm bằng các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* sử dụng các động vật có vú ưu thế, ví dụ, chuột, chuột nhắt, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô được phân lập, các thành phẩm của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch chứa nước, và *in vivo* có thể qua đường tiêu hóa, ngoài đường tiêu hóa, ưu thế là trong tĩnh mạch, ví dụ, chẳng hạn như huyền phù hoặc dung dịch chứa nước. Liều *in vitro* có thể nằm trong khoảng 10^{-3} nồng độ mol đến 10^{-9} nồng độ mol. Lượng có hiệu quả điều trị *in vivo* phụ thuộc vào đường dùng có thể nằm trong khoảng, khoảng 0,1-500mg/kg, hoặc khoảng 1-100mg/kg.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được kiểm nghiệm bằng các phương pháp thử nghiệm *in vitro* & *in vivo*.

Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng tách riêng, bằng đường dùng giống hoặc khác nhau, hoặc hợp lại trong cùng một dược phẩm như là các chất thuốc khác nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất điều trị bệnh khác làm chế phẩm kết hợp để sử dụng tuần tự, tách riêng hoặc đồng thời trong liệu pháp điều trị. Theo một phương án, liệu pháp điều trị này là việc điều trị bệnh hoặc rối loạn do con đường bỏ thể không cổ điển. Các sản phẩm được đề xuất làm chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bệnh khác hợp lại trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bệnh khác ở dạng tách riêng, ví dụ, ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bệnh khác. Tùy ý là, dược phẩm này có thể chứa tác dụng dược dụng, như được mô tả trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, bộ kit bao gồm các phương tiện để duy trì cách riêng biệt các dược phẩm đã nêu, chẳng hạn như bình chứa, bình định mức, hoặc túi phoi kim loại định mức. Ví dụ về bộ kit này túi vỉ rỗng, đặc trưng được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng để cho dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để cho dùng các chế phẩm tách riêng ở

các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ chế phẩm tách riêng với chế phẩm khác. Để hỗ trợ thực hành, bộ kit theo sáng chế đặc trưng là chứa hướng dẫn sử dụng.

Theo các liệu pháp điều trị kết hợp của sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể được sản xuất và/hoặc bào chế từ cùng hoặc từ các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể cùng được mang trong một liệu pháp điều trị kết hợp: (i) trước khi giới thiệu sản phẩm kết hợp này với bác sĩ điều trị (ví dụ, trong trường hợp bộ kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác); (ii) do bác sĩ điều trị (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ điều trị) ngay trước khi cho dùng; (iii) do bệnh nhân, ví dụ, trong việc dùng tuân tự hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác.

Theo đó, sáng chế mô tả hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển, trong đó thuốc này được bào chế để cho dùng với chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng mô tả chất điều trị bệnh khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển, trong đó chất này được cho dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để cho dùng với chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất chất điều trị bệnh khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển và/hoặc yếu tố B, trong đó chất điều trị bệnh khác này được điều chế để cho dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển và/hoặc yếu tố B, trong đó hợp chất có công thức (I) được cho dùng với chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất chất điều trị bệnh khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển và/hoặc yếu tố B, trong đó chất điều trị bệnh khác này được cho dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng mô tả hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ điển và/hoặc yếu tố B, trong đó bệnh nhân này trước đó, (ví dụ, trong vòng 24 giờ) được điều trị bằng chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng mô tả chất điều trị bệnh khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng do con đường bỏ thể không cổ

điên và/hoặc yếu tố B, trong đó bệnh nhân này trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) được điều trị bằng hợp chất có công thức (I).

Dược phẩm có thể được cho dùng một mình hoặc trong sự kết hợp với các phân tử khác mà đã biết là có tác động có lợi đối với việc gắn võng mạc hoặc với mô võng mạc bị tổn thương, bao gồm các phân tử có khả năng sửa chữa và tái tạo mô và/hoặc ức chế chứng viêm. Ví dụ về các đồng yếu tố (cofactor) hữu ích bao gồm chất ức chế bổ thể (chẳng hạn như chất ức chế Yếu tố D, thụ thể C5a và kháng thể hoặc Fab kháng C5, C3, properidin, yếu tố H, và tương tự), chất kháng VEGF (chẳng hạn như kháng thể hoặc FAB kháng VEGF, ví dụ, Lucentis hoặc Avastin), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (basic fibroblast growth factor-bFGF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh thể mi (ciliary neurotrophic factor -CNTF), axokin (muted của CNTF), yếu tố ức chế bệnh bạch cầu (leukemia inhibitory factor -LIF), neurotrophin 3 (NT-3), neurotrophin-4 (NT-4), yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor -NGF), yếu tố tăng trưởng tương tự insulin II, prostaglandin E2, yếu tố sống sót 30kD, taurin, và vitamin A. Các đồng yếu tố hữu ích khác bao gồm đồng yếu tố làm giảm triệu chứng, bao gồm thuốc sát trùng, thuốc kháng sinh, thuốc kháng virus và kháng nấm và thuốc giảm đau và thuốc gây mê. Các chất thích hợp đối với điều trị kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đã biết trong lĩnh vực này mà có khả năng điều biến hoạt động của các thành phần thuộc bổ thể.

Phác đồ điều trị của chế phẩm có thể là phụ thêm vào, hoặc nó có thể tạo ra kết quả hiệp đồng (ví dụ, giảm hoạt động của con đường bổ thể nhiều hơn dự đoán đối với việc sử dụng kết hợp hai chất này). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất tổ hợp liệu pháp để phòng và/hoặc điều trị AMD hoặc bệnh do bổ thể khác như được mô tả trên đây với hợp chất theo sáng chế và chất kháng tân mạch, chẳng hạn như chất kháng VEGF (bao gồm Lucentis Avastin và chất ức chế VEGF-R2 bao gồm pazopanib, sutent, inifanib, và chất ức chế VEGF-R2 được đề xuất trong WO2010/066684) hoặc liệu pháp quang động (chẳng hạn như verteporfin).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất liệu pháp điều trị bằng chế phẩm để phòng và/hoặc điều trị các bệnh tự miễn như được mô tả trên đây với hợp chất theo sáng chế và chất điều biến tế bào B hoặc tế bào T (ví dụ, cyclosporin hoặc các chất tương tự của nó, rapamycin, RAD001 hoặc các chất tương tự của nó, và tương tự). Cụ thể, đối với liệu pháp điều trị bệnh đa xơ cứng có thể bao gồm sự kết hợp hợp chất theo sáng chế với

chất MS thứ hai được chọn từ fingolimod, cladribin, tysarbi, laquinimod, rebif, avonex và tương tự.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt động của con đường bổ thể không cổ điển cho đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất này theo định nghĩa của công thức (I). Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều biến hoạt động của con đường bổ thể không cổ điển cho đối tượng bằng cách điều biến hoạt động của yếu tố B, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất này theo định nghĩa của công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), (Ia), hoặc công thức phụ bất kỳ của nó, để dùng làm thuốc.

Theo một phương án, sáng chế mô tả hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), (Ia), hoặc công thức phụ bất kỳ của nó, để điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể. Cụ thể, sáng chế mô tả hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), (Ia), hoặc công thức phụ bất kỳ của nó, để điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển.

Theo một phương án, sáng chế mô tả hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), (Ia), hoặc công thức phụ của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn cho đối tượng đặc trưng hóa bởi sự hoạt hóa hệ thống bổ thể. Cụ thể hơn là trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn cho đối tượng đặc trưng hóa bởi sự hoạt hóa quá mức của con đường bổ thể không cổ điển.

Theo một phương án, sáng chế mô tả hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), (Ia), hoặc các công thức phụ của nó để điều trị bệnh hoặc rối loạn cho đối tượng đặc trưng hóa bởi sự hoạt hóa của hệ thống bổ thể. Cụ thể hơn là, sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế trong điều trị bệnh hoặc rối loạn đặc trưng hóa bởi sự hoạt hóa quá mức của con đường bổ thể không cổ điển hoặc vòng khuếch đại C3 của con đường không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, việc sử dụng này để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ các bệnh võng mạc (chẳng hạn như bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già).

Sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính bổ thể tăng cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế. Theo các khía cạnh cụ thể, việc sử dụng được đề xuất nhằm điều trị bệnh do hoạt động của vòng khuếch đại C3 của con đường bổ thể

tăng. Theo các phương án cụ thể, sáng chế mô tả để phòng hoặc điều trị bệnh do bỏ thể trong đó sự hoạt hóa bỏ thể được cảm ứng bởi tương tác kháng thể-kháng nguyên, bởi thành phần của bệnh tự miễn, hoặc ở tổn thương do thiếu máu cục bộ.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế để điều trị hoặc phòng bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già (AMD). Theo các phương án cụ thể, các bệnh nhân mà hiện chưa có triệu chứng nhưng có nguy cơ phát triển rối loạn liên quan đến triệu chứng của bệnh thoái hóa điểm vàng là thích hợp để cho dùng hợp chất theo sáng chế. Việc sử dụng trong phòng hoặc điều trị AMD này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp phòng hoặc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng hoặc khía cạnh của AMD được chọn từ sự hình thành chất lắng cặn màu vàng ở mắt, chứng viêm mắt hoặc tế bào mắt, mất các tế bào thụ quang, mất thị giác (bao gồm mất thị lực hoặc trường thị lực), sự hình thành tân mạch (bao gồm CNV), bong võng mạc, thoái hóa tế bào thụ quang, thoái hóa RPE, thoái hóa võng mạc, thoái hóa hắc võng mạc, thoái hóa tế bào nón, mất chức năng võng mạc, tổn thương võng mạc do phơi nhiễm với ánh sáng, tổn thương màng Bruch, và/ hoặc mất chức năng RPE.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng, *bao gồm*, để ngăn cản sự khởi phát của AMD, để ngăn cản sự diễn tiến của AMD sớm sang các dạng nặng của AMD bao gồm AMD tân mạch hoặc teo đảo tế bào thụ quang, để làm chậm và/hoặc ngăn cản diễn tiến của teo đảo tế bào thụ quang, để phòng hoặc điều trị phù điểm vàng từ AMD hoặc các tình trạng khác (chẳng hạn như bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, hoặc các tổn thương không do phẫu thuật hoặc tổn thương sau phẫu thuật), để phòng hoặc giảm mất thị lực do AMD, và để cải thiện thị lực đã mất do trước đó mắc AMD nhẹ hoặc AMD nặng. Nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp điều trị kháng VEGF để điều trị cho các bệnh nhân mắc AMD tân mạch hoặc để phòng AMD tân mạch. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do bỏ thể bằng cách cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, trong đó bệnh hoặc rối loạn đã nêu được chọn từ bệnh viêm màng bồ đào, thoái hóa điểm vàng ở tuổi trưởng thành, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt,

bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, và chứng tắc tĩnh mạch võng mạc.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng để điều trị bệnh hoặc rối loạn do bỏ thể. Ví dụ về những rối loạn hoặc bệnh do bỏ thể đã biết bao gồm: các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quy, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bỏ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do interleukin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, tổn thương do nhiệt bao gồm bỏng hoặc tổn thương do lạnh giá, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô và tái tạo thần kinh. Ngoài ra, bệnh do bỏ thể khác đã biết là các rối loạn và bệnh về phổi chẳng hạn như khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, bụi trơ và chất khoáng (ví dụ, silicon, bụi than, beryli, và amiăng), xơ phổi, bệnh bụi phổi hữu cơ, tổn thương do hóa chất (do chất hóa học và khí gây kích ứng, ví dụ, clo, phosgen, lưu huỳnh đioxit, hydro sulfua, nitơ đioxit, amoniac, và axit clohydric), tổn thương do khói, tổn thương do nhiệt (ví dụ, bỏng nóng, bỏng lạnh), bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, bệnh viêm màng bồ đào (bao gồm bệnh Behcet và các dạng phụ khác của bệnh viêm màng bồ đào), hội chứng kháng phospho-lipit.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc rối loạn do bỏ thể, trong đó rối loạn hoặc bệnh đã nêu là bệnh hen, bệnh viêm khớp (ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp), bệnh tim tự miễn, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm đường ruột, tổn thương tái đầy máu do chứng thiếu máu cục bộ, hội chứng Barraquer-Simons, thâm tách máu, luput hệ thống, luput ban đỏ, bệnh vẩy nến, bệnh đa xơ cứng, chuyển

ghép tạng, bệnh về hệ thần kinh trung ương chẳng hạn như bệnh Alzheimer và các tình trạng thoái hóa thần kinh khác, hội chứng ure máu tan máu không điển hình (aHUS), chứng viêm cầu thận (bao gồm chứng viêm cầu thận tăng sinh màng), bệnh phòng rộp ngoài da (bao gồm bệnh bóng nước dạng bệnh bóng nước tự miễn, bệnh có bóng nước tự miễn, và bệnh da có bóng nước di truyền), bệnh bóng nước tự miễn hoặc MPGN II gây sẹo ở mắt.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế để điều trị chứng viêm cầu thận. Các hội chứng của viêm cầu thận bao gồm, nhưng không bị giới hạn, protein niệu; tốc độ lọc của cầu thận giảm (GFR); thay đổi chất điện giải trong huyết thanh bao gồm tăng ure huyết (ure huyết, dư thừa nitơ ure huyết--BUN) và giữ muối, dẫn đến giữ nước gây tăng huyết áp và phù nề; tiểu ra máu và lắng cặn nước tiểu bất thường bao gồm lắng cặn hồng cầu; nồng độ protein trong máu thấp; nồng độ protein trong máu cao; và lipid niệu. Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị globulin huyết niệu kịch phát về đêm (PNH) cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có hoặc không dùng đồng thời với chất ức chế bổ thể C5 hoặc chất ức chế C5 convertaza chẳng hạn như Soliris.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế để làm giảm rối loạn chức năng của hệ miễn dịch và/hoặc hệ thống đông máu liên quan đến tuần hoàn ngoài cơ thể. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo quy trình bất kỳ mà bao gồm tuần hoàn máu của bệnh nhân từ mạch máu của bệnh nhân này, qua ống dẫn, và quay trở lại mạch máu của bệnh nhân này, ống dẫn này có bề mặt luminal bao gồm vật liệu có khả năng gây ra ít nhất một sự hoạt hóa bổ thể, hoạt hóa tiểu cầu, hoạt hóa bạch cầu, hoặc kết dính tiểu cầu-bạch cầu. Các quy trình này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tất cả các dạng ECC, cũng như các quy trình có liên quan đến sự đưa cơ quan, mô hoặc mạch máu nhân tạo hoặc ngoại lai vào hệ thống tuần hoàn máu của bệnh nhân. Cụ thể hơn là, các quy trình này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các quy trình chuyển ghép tạng bao gồm các quy trình ghép tim, phổi, gan hoặc thận và các quy trình ghép các tế bào tiểu đảo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể

được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipid, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh

võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đẩy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đẩy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí phế quản, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipid, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm

vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do interleukin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thủng tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipid, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-

Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thấm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí phế quản, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipid, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng

mạch hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thấm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipit, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4,4-dimetylpiperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh

bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quy, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipit, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic ((+)-là muối TFA) để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không

thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quy, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipit, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh,

bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intoloxin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thủng tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipit, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy piperidin-2-yl)benzoic ((+)- là muối TFA) để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nỏ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não,

bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipit, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bổ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bổ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quy, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến

chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do intolokin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thâm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipit, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bỏ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng do sự hoạt hóa bỏ thể, cụ thể là do sự hoạt hóa của con đường bỏ thể không cổ điển. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bỏ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quỵ, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bỏ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do

interleukin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái chảy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thủng tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái chảy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipid, chứng viêm cầu thận và béo phì. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc rối loạn này do hoạt hóa bổ thể được chọn từ bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố, hoặc thoái hóa điểm vàng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm mục đích để minh họa cho sáng chế và không được hiểu là giới hạn của sáng chế. Nhiệt độ được đưa ra là ở độ bách phân (°C). Nếu không được đề cập khác, tất cả sự làm bay hơi được tiến hành trong điều kiện áp suất giảm, thông thường là khoảng giữa 15mm Hg và 100mm Hg (= 20-133mbar = 2-13,8kPa). Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng, các chất trung gian và nguyên liệu khởi đầu được xác định bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, các đặc tính vi phân tích và quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Những từ viết tắt được sử dụng là những từ được quy ước trong lĩnh vực này.

Tất cả các nguyên liệu khởi đầu, đơn vị cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất khử nước, dung môi, và chất xúc tác được dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (*Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21*). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế

có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như được thể hiện trong các ví dụ sau đây.

Trong số các thử nghiệm, các thử nghiệm *in vitro* sau có thể được sử dụng.

Các ví dụ sau, đại diện cho các phương án được ưu tiên theo sáng chế, nhằm minh họa cho sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Danh mục từ viết tắt

9-BBN	9-borabixyclo[3,3,1]nonan
Ac	axetyl
AcOH	axit axetic
APCI	ion hóa hóa học áp suất không khí
app	biểu kiến
aq.	chứa nước
atm	atmosphere
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Boc	<i>tertiary</i> butyloxy carboxy
br.	rộng
Bu	butyl
BuOH	butanol
Bz	benzoyl
calcd.	tính toán
Cbz	carboxybenzyl
d	đỉnh đôi
dd	đỉnh đôi của đỉnh đôi
DCE	1,2-dicloetan
DEA	diethylamin
DEAD	diethyl azodicarboxylat
DIBAL-H	nhôm diisobutyl hydrit
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4,4-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoxyetan

DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propan
EDC-HCl	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua
ESI	ion hóa phun điện
EtOAc	etyl axetat
Et	etyl
EtOH	etanol
g	gam
h, hr	giờ
HATU	2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-yl)--1,1,3,3-tetrametyl uroni hexaflophosphat metanamini
HC	điều kiện HPLC
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA, <i>i</i> PrOH	2-propanol
IR	quang phổ hồng ngoại
L	lít
M	mol
MHz	mega Hec
m	đỉnh đa
Me	metyl
MeI	iodometan
MeOH	metanol
mg	miligam
min	phút
ml	mililit
mmol	milimol
MS	khối phổ
Ms	methyansulfonyl
m/z	tỉ số khối lượng/điện tích

N	bình thường
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
PBS	dung dịch nước muối chứa đệm phosphat
Pd/C	paladi trên cacbon
Ph	phenyl
ppm	một phần triệu
rac	raxemic
rel	thông tin hóa lập thể tương đối (ví dụ, trans hoặc cis) và không biểu thị hóa lập thể tuyệt đối cho thông tin đi kèm hóa lập thể
r.t.	nhiệt độ phòng
RP-	pha đảo
s	đỉnh đơn
satd.	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SO ₃ .Py, SO ₃ -Py	phức pyridin lưu huỳnh trioxit
t	đỉnh ba
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamoni florua
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBDPSCl, TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl clorua
TEA, Et ₃ N	trietylamin
tert-	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
TFE	2,2,2-trifloetanol
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimetylsilyl
TMSOTf	trimetylsilyl triflometansulfonat
TMSP	natri 3-trimetylsilylpropionat-2,2,3,3- <i>d</i> ₄
t _r	thời gian lưu
Tris	tris(hydroxymetyl)aminometan
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl
TsOH	axit <i>p</i> -toluensulfonic
v/v	thể tích/ thể tích (volume per volume)

w/v

khối lượng/thể tích

Các ví dụ sau nhằm mục đích để minh họa cho sáng chế và do đó không được hiểu là giới hạn của sáng chế. Trừ khi có đề cập khác, một hoặc nhiều dạng chất hỗn biến của các hợp chất trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả sau đây có thể được điều chế tại chỗ (*in situ*) và/hoặc được phân lập. Mọi dạng chất hỗn biến của các hợp chất trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả sau đây sẽ được coi là được bộc lộ. Nhiệt độ được đưa ra là ở độ bách phân. Nếu không có đề cập khác, tất cả sự làm bay hơi được tiến hành trong điều kiện áp suất giảm, thông thường là khoảng giữa 15mm Hg và 100mm Hg (= 20-133mbar = 2-13,8kPa). Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng, các chất trung gian và nguyên liệu khởi đầu được xác định bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, các đặc tính vi phân tích và quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Những từ viết tắt được sử dụng là những từ được quy ước trong lĩnh vực này.

Tất cả các Nguyên liệu khởi đầu, đơn vị cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất khử nước, dung môi, và chất xúc tác được dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (*Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21*). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như được thể hiện trong các ví dụ sau đây.

Trừ khi có đề cập khác, mọi phản ứng đều được tiến hành trong môi trường khí nito hoặc argon,. Sự quay quang được đo trong MeOH, sử dụng vạch D của đèn natri.

Proton NMR (^1H NMR) được tiến hành trong dung môi được đơteri hóa. Với các hợp chất cụ thể được bộc lộ ở đây, một hoặc nhiều sự chuyển dịch ^1H xen phủ với các tín hiệu dung môi ly giải protein còn lại; các tín hiệu này không được báo cáo trong các thí nghiệm được đề xuất dưới đây.

Nhiều khối lượng ion gốc được báo cáo cho dữ liệu khối phổ nếu hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nguyên tử brom. Bromin tồn tại ở tỷ lệ mol ^{79}Br : ^{81}Br xấp xỉ 1:1. Do đó, hợp chất có nguyên tử brom duy nhất sẽ cho thấy hai khối lượng ion gốc mà khác nhau 2 amu.

Các phương pháp điều chế sau được sử dụng cho RP-HPLC.

HC-A:

- Pha tĩnh: Waters SunFire™ Prep C18 OBD™ 5μm, 30x100mm

- Pha động: gradien, nước chứa 0,1% TFA / axetonitril

HC-B

- Pha tĩnh: Gemini® NX 5μ C18 110A 100x30mm

- Pha động: gradien, nước chứa 0,1% (28% amoni hydroxit) / axetonitril

Hóa lập thể tuyệt đối và/hoặc sự quay quang được đề xuất cho các phương án theo sáng chế nếu áp dụng được. Sáng chế bao gồm mọi dạng hóa lập thể của hợp chất được đề xuất ở đây. Nếu hóa lập thể tuyệt đối được đề xuất, sự đánh giá này được tạo ra qua nhiễu xạ tia X, và/hoặc tương quan hóa học, và/hoặc ít nhất một tâm bất đối là từ nguyên liệu khởi đầu tinh khiết chất đồng phân đối ảnh (>15:1 er) được mua sẵn. Trong một số trường hợp các hợp chất chứa hai hoặc nhiều trung tâm bất đối. Hóa lập thể tương đối của các hợp chất này được đánh giá qua các nghiên cứu NMR và/hoặc nhiễu xạ tia X. Trong các trường hợp này hợp chất này được nhận dạng với tiền tố “*rel*” sau đó là danh pháp *R/S*. Lưu ý, trong trường hợp nếu “*rel*” được sử dụng, *R/S* chỉ đề xuất thông tin hóa lập thể tương đối (ví dụ, *trans* hoặc *cis*) và không biểu thị hóa lập thể tuyệt đối. Trong một số trường hợp hóa lập thể tương đối của cặp chất đồng phân đối ảnh không được xác định và do đó các chất đồng phân đối quang cụ thể được nhận dạng bằng thời gian lưu trong điều kiện HPLC được mô tả và các cụm từ “chất đồng phân không đối quang-1” hoặc “chất đồng phân không đối quang-2”, hoặc “chất đồng phân không đối quang đơn nhất” này nếu chỉ một chất đồng phân được phân lập và/hoặc có mặt.

Trong trường hợp mẫu racemic, bao gồm chất trung gian, chất đồng phân đối quang được phân tách bằng sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng và được nhận dạng/phân hóa bằng thời gian lưu HPLC mà sử dụng pha tĩnh bất đối và cụm từ “chất đồng phân đối ảnh-1” hoặc “chất đồng phân đối ảnh-2”, và/hoặc bởi dấu “+” hoặc “-” cụ thể mà đề cập đến sự quay ánh sáng phân cực nếu có dữ liệu này.

Trong trường hợp nếu chất đồng phân không đối quang riêng, mà là racemic, được nhận dạng nhưng không xác định được hóa lập thể tương đối, sau đó hợp chất này được chỉ định bằng ký hiệu “(±)” cùng với cụm từ “chất đồng phân không đối quang-1” hoặc “chất đồng phân không đối quang-2”, hoặc “chất đồng phân không đối quang đơn nhất” nếu chỉ một chất đồng phân được phân lập và/hoặc có mặt.

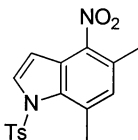
Trong trường hợp nếu có dữ liệu quay cụ thể định tính, nhưng không xác định được

hóa lập thể tương đối, chất đồng phân không đối quang cụ thể được xác định là “+” hoặc “-” cùng với sự chỉ định “chất đồng phân không đối quang-1” hoặc “chất đồng phân không đối quang-2”, hoặc “chất đồng phân không đối quang đơn nhất” nếu chỉ một chất đồng phân được phân lập và/hoặc có mặt.

Trong một số trường hợp, ví dụ có nhóm chức có tính axit như là các mẫu trong quy trình tinh sạch cuối cùng có thể chứa hỗn hợp không xác định được của các axit tự do cùng với muối kali và/hoặc lithi của hợp chất đầu đề. Những thay đổi nhỏ về lượng muối có mặt có thể thay đổi chuyển dịch hóa học quan sát được hoặc cường độ của một số đỉnh trong dải quang phổ ^1H NMR.

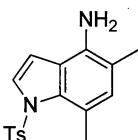
Chất trung gian 1-1:

Chất trung gian 1-1-A; 5,7-dimetyl-4-nitro-1-tosyl-1*H*-indol



Thêm từng phần NaH (3,2g, 60% trong dầu khoáng, 79mmol) vào dung dịch 5,7-dimetyl-4-nitro-1*H*-indol (CAS; 1190314-35-2, 10g, 52,6mmol) trong DMF (200ml) ở 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này xuống 0°C. Thêm TsCl (15,0g, 79mmol) vào dung dịch huyền phù màu đỏ này ở 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ. Ở thời điểm này, ngừng phản ứng bằng KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Pha loãng hỗn hợp này bằng H₂O, và sau đó khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Rửa liên tiếp chất rắn màu nâu thu được bằng H₂O, MeOH, và heptan. Sấy chất rắn này để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 345,1 (M+H).

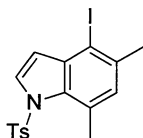
Chất trung gian 1-1-B; 5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-amin



Thêm Zn (16,1g, 247mmol) vào dung dịch 5,7-dimetyl-4-nitro-1-tosyl-1*H*-indol, chất trung gian 1-1-A, (17g, 49,4mmol) trong MeOH (50ml)/EtOAc (300ml). Làm lạnh dung dịch huyền phù này xuống 0°C. Thêm từng giọt AcOH (30ml) vào dung dịch huyền phù này trong 30 phút, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 0,5 giờ. Bỏ bình phản ứng khỏi bể nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 18,5 giờ. Rót hỗn

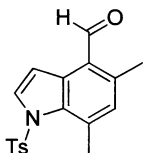
hợp phản ứng vào hỗn hợp của Celite®/NaHCO₃ chứa nước 5%/EtOAc, và sau đó khuấy mạnh hỗn hợp có tính bazơ trong 0,5 giờ. Lọc hỗn hợp qua Celite®. Tách lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO₃ chứa nước 5%, H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó, lọc. Cô đặc phần lọc được để thu hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 315,1 (M+H).

Chất trung gian 1-1-C; 4-iodo-5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol



Thêm dung dịch HCl đặc chứa nước (4,3ml, 49,0mmol) vào dung dịch huyền phù 5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-amin, chất trung gian 1-1-B, (7,70g, 24,5mmol) trong H₂O (80ml)/EtOAc (150ml) ở 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0°C. Thêm từng giọt dung dịch NaNO₂ (2,0g, 29,4mmol) trong H₂O (20ml) vào dung dịch huyền phù này trong 15 phút trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C. Khi thêm xong, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm từng giọt dung dịch KI (12,2g, 73,5mmol) trong H₂O (20ml) vào hỗn hợp này trong 15 phút, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng Na₂S₂O₃ bán bão hòa, và sau đó khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong khoảng 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, và sau đó phân chia các lớp. Rửa liên tiếp lớp hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(30% EtOAc trong CH₂Cl₂) = 91/9 đến 85/15)]. Nghiền phần thu được bằng Et₂O, và sau đó, thu chất rắn này bằng cách lọc để thu hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J*=3,80 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,60 Hz, 2H), 7,40 (dd, *J*=0,50, 8,60 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,72 (d, *J*=3,79 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Chất trung gian 1-1; 5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt

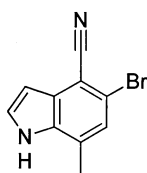


Thêm *n*-butyllithi trong hexan (2,2M, 1,3ml, 2,8mmol) vào dung dịch 4-iodo-5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol, chất trung gian 1-1-C, (950mg, 2,1mmol) và DMF (0,33ml, 4,2mmol) trong xyclopentyl metyl ete (22ml) ở -78°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm

lượng bổ sung *n*-butyllithi trong hexan (2,2M, 0,19ml, 0,42mmol). Sau khi khuấy trong 15 phút, ngừng phản ứng bằng MeOH (2ml) và NaHSO₄ chứa nước nồng độ 1M (4,5ml), và pha loãng bằng EtOAc và nước muối. Tách lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [(10% CH₂Cl₂/heptan)/(20%EtOAc/CH₂Cl₂) = 100/0 đến 50/50] để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 328,2 (M+H).

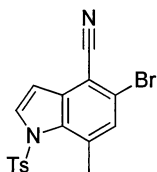
Chất trung gian 1-2:

Chất trung gian Int-1-2-A; 5-bromo-7-metyl-1*H*-indol-4-carbonitril



Thêm từng giọt 2-bromo-4-metyl-5-nitro-benzonitril (15g, 62,2mmol) trong THF (100ml) vào dung dịch huyền phù vinylmagie bromua nồng độ 1M trong THF (249ml, 249mmol) trong khi giữ nhiệt độ phản ứng dưới -20°C. Sau khi thêm xong, để hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống dưới -20°C và làm ngừng bằng MeOH trong khi giữ nhiệt độ nội phản ứng dưới 0°C. Thêm Celite®, và NaHCO₃ chứa nước 5% (50ml) vào hỗn hợp này. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂, và lọc lọc qua tấm SiO₂, mà được tráng qua bằng hỗn hợp của CH₂Cl₂/EtOAc (tỷ lệ khoảng 1/1). Cô đặc phần lọc được để thu hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI-) *m/z* 233,1, 235,1. (M-H).

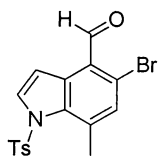
Chất trung gian 1-2-B; 5-bromo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbonitril



Thêm NaOH (3,06g, 77mmol) vào dung dịch huyền phù 5-bromo-7-metyl-1*H*-indol-4-carbonitril, chất trung gian 1-2-A, (11,99g, 51mmol), TsCl (14,58g, 77mmol), và triethylbenzylamoni clorua (1,162g, 5,10mmol) trong CH₂Cl₂ (300ml), và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O, và khuấy mạnh hỗn hợp này trong 1 giờ. Pha loãng tiếp hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂ và rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng H₂O và nước muối, và lớp hữu cơ sau đó làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Nghiền phần thu được bằng MeOH và thu chất rắn này bằng cách

lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI-) m/z 387,2, 389,2. (M-H).

Chất trung gian 1-2-C; 5-bromo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt



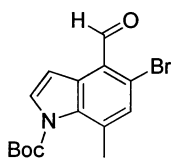
Thêm DIBAL-H nồng độ 1M (38,5ml, 38,5mmol) trong toluen vào dung dịch 5-bromo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbonitril, chất trung gian 1-2-B, (10g, 25,7mmol) trong toluen (500ml) ở -78°C trong hơn 10 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong khoảng 75 phút. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng MeOH ở -78°C. Sau đó thêm HCl chứa nước nồng độ 5N (100ml) vào hỗn hợp này, và sau đó để hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ vào lúc đó thêm lượng dư của Na⁺/K⁺ tartrat rắn (muối Rochelle) sau đó là H₂O (100ml). Sau đó khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong khoảng 3 giờ và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Lọc hỗn hợp qua nút chứa Celite®, và phân bố phần lọc này. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng NaHCO₃ chứa nước 5%, H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 392,0; 394,0 (M+H).

Chất trung gian 1-2-D; 5-bromo-7-metyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt



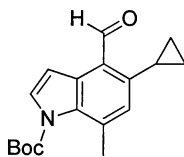
Thêm KOH (2g, 35,6mmol) vào dung dịch 5-bromo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt, chất trung gian 1-2-C, (6,5g, 16,57mmol) trong 1,4-dioxan (50ml)/H₂O (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong khoảng 3 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH₂Cl₂, và rửa hỗn hợp này bằng H₂O và nước muối, và làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI-) m/z 235,9, 238,0 (M-H).

Chất trung gian 1-2-E; *tert*-butyl 5-bromo-4-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm Boc_2O (7,02ml, 30,2mmol) vào dung dịch 5-bromo-7-metyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt, chất trung gian 1-2-D, (3,6g, 15,12mmol) trong CH_3CN , sau đó là DMAP (0,185g, 1,512mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Sau đó, ngừng phản ứng bằng H_2O . Khuấy mạnh toàn bộ hỗn hợp này trong 0,5 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/30% EtOAc trong $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 85/15$] để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 338,0, 340,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

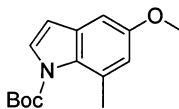
Chất trung gian 1-2; *tert*-butyl 5-xyclopropyl-4-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm Cs_2CO_3 (27,5g, 84mmol), kali xyclopropyltetrafloroborat (4,16g, 28,1mmol), và Ru-Phos (CAS: 787618-22-8) (2,62g, 5,62mmol), sau đó là $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,631g, 2,81mmol) vào dung dịch huyền phù của *tert*-butyl 5-bromo-4-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-2-E, (9,5g, 14,05mmol) trong toluen (50ml)/ H_2O (20ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở 100°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này xuống đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng CH_2Cl_2 . Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(30% EtOAc trong CH_2Cl_2) = 82/18]. Nghiền chất rắn tạo thành bằng heptan để tạo ra hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 300,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Chất trung gian 1-3:

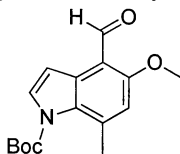
Chất trung gian 1-3-A; *tert*-butyl 5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm Boc_2O (19,54ml, 84mmol), DMAP (0,734g, 6,01mmol), và Et_3N (10,05ml, 72,1mmol) vào dung dịch 5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol (CAS: 61019-05-4, 9,69g, 60,1mmol) trong CH_2Cl_2 (200ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Pha loãng phản ứng này bằng CH_2Cl_2 và NH_4Cl bão hòa. Chiết pha nước ba lần bằng CH_2Cl_2 . Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch

phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (EtOAc/heptan) để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 262,2 (M+H).

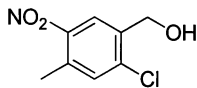
Chất trung gian 1-3; *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm từng giọt oxalyl clorua (7,44ml, 85mmol) vào dung dịch *N*-metylformanilit (10,49ml, 85mmol) trong CH₂Cl₂ (68ml) ở nhiệt độ phòng trong hơn 30 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm từng giọt hỗn hợp này trong hơn 45 phút vào dung dịch *tert*-butyl 5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3-A, (16,99g, 65mmol) trong CH₂Cl₂ (70ml) ở -14°C. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 1,5 giờ ở -14°C. Ngừng phản ứng bằng nước đá và sau đó chiết ba lần bằng CH₂Cl₂. Sau đó, rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (EtOAc/heptan) để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 290,1 (M+H).

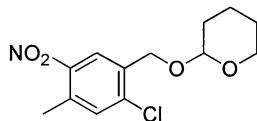
Chất trung gian 1-4:

Chất trung gian 1-4-A; (2-clo-4-metyl-5-nitrophenyl)metanol



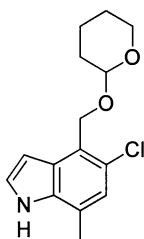
Thêm 1,1,1-triclo-2-metylpropan-2-yl carbonocloridat (19,2g, 80mmol) vào dung dịch của axit 2-clo-4-metyl-5-nitrobenzoic (CAS; 101580-96-5, 15g, 69,6mmol) và trietylamin (11,1ml, 80mmol) trong THF (200ml) ở 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Lọc bỏ chất rắn màu trắng tạo thành qua nút chứa Celite®, được tráng bằng THF (20ml). Thêm NaBH₄ (3,2g, 83mmol) vào phần lọc được ở 0°C, sau đó là H₂O (50ml). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 0,5 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,25 giờ. Sau đó làm dừng phản ứng bằng KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Tách lớp và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂. Rửa liên tiếp lớp hữu cơ kết hợp bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó, lọc qua nút chứa SiO₂, mà được tráng qua bằng EtOAc. Cô đặc phần thu được và sau đó nghiền bằng heptan. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc để thu hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Chất trung gian 1-4-B; 2-((2-clo-4-metyl-5-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran



Thêm pyridini *p*-toluensulfonat (5,7g, 22,8mmol) vào dung dịch của (2-clo-4-metyl-5-nitrophenyl)metanol, chất trung gian 1-4-A, (23 g, 114mmol) và 3,4-dihydro-2H-pyran (20,9ml, 228mmol) trong CH₂Cl₂ (500ml), và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 11 giờ. Ngừng phản ứng bằng NaHCO₃ chứa nước 5%. Tách lớp và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂. Rửa liên tiếp lớp hữu cơ kết hợp bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 96/4) để thu hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,10 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,81 (d, *J*=13,64 Hz, 1H), 4,72 - 4,78 (m, 1H), 4,59 (d, *J*=13,64 Hz, 1H), 3,77 - 3,92 (m, 1H), 3,34 - 3,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,68 - 1,91 (m, 2H), 1,43 - 1,68 (m, 4H).

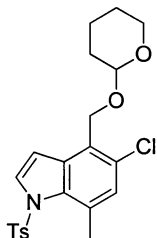
Chất trung gian 1-4-C; -5-clo-7-metyl-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-indol



Thêm từng giọt 2-((2-clo-4-metyl-5-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran, chất trung gian 1-4-B, (14g, 49,0mmol) trong THF (40ml) vào dung dịch huyền phù vinylmagie bromua (1M trong THF, 200ml, 200mmol) ở dưới -20°C. Sau khi thêm xong, bỏ bình phản ứng khỏi bể nước đá. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống dưới -20°C. Ngừng phản ứng bằng MeOH trong khi duy trì nhiệt độ dưới 0°C. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂ và H₂O. Lọc hỗn hợp qua nút chứa Celite[®], được tráng bằng CH₂Cl₂. Tách lớp và rửa pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó, lọc. Cô đặc phần lọc được thu hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không có bất kỳ bước tinh chế thêm. Với mục đích đặc trưng hóa, tinh sạch sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(30% EtOAc trong CH₂Cl₂)] = 69/31] để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,43 (br. s., 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 6,99 (s,

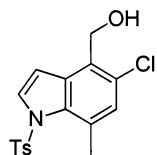
1H), 6,58 - 6,70 (m, 1H), 5,05 (d, $J=11,12$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J=11,10$ Hz, 1H), 4,67 - 4,77 (m, 1H), 3,89 - 4,03 (m, 1H), 3,46 - 3,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,59 - 1,75 (m, 2H), 1,43 - 1,59 (m, 4H).

Chất trung gian 1-4-D; -5-clo-7-metyl-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1-tosyl-1H-indol



Thêm NaOH (2,56g, 64,0mmol) vào dung dịch -5-clo-7-metyl-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-indol, chất trung gian 1-4-C, (8,95g, 32mmol) trong CH_2Cl_2 (150ml), ở 0°C , sau đó là triethylbenzylamoni clorua (0,729g, 3,20mmol) và TsCl (12,20g, 64,0mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng. Sau 17 giờ, thêm NaOH (1,28g, 32,0mmol), và TsCl (6,10g, 32,0mmol) bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O , và khuấy mạnh trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 và lớp hữu cơ rửa liên tiếp bằng H_2O và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(30% EtOAc trong CH_2Cl_2) = 82/18 sau đó 79/21] để thu hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,84 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,20$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,20$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,50$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J=11,37$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J=11,37$ Hz, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,58 - 1,75 (m, 2H), 1,38 - 1,58 (m, 4H).

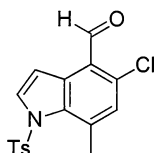
Chất trung gian 1-4-E; (-5-clo-7-metyl-1-tosyl-1H-indol-4-yl)metanol



Khuấy dung dịch của -5-clo-7-metyl-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1-tosyl-1H-indol, chất trung gian 1-4-D, (4,1g, 9,5mmol) và TsOH H_2O (359mg, 1,9mmol) trong EtOH (50ml) ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng NaHCO_3 chứa nước 5%, H_2O và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó, lọc. Cô đặc phần lọc được này thu được

hợp chất tiêu đề này mà không yêu cầu tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,84 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J=5,81$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J=5,81$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

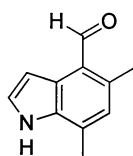
Chất trung gian 1-4; -5-clo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt



Thêm $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (4,5g, 28,4mmol) vào dung dịch (-5-clo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metanol, chất trung gian 1-4-E, (3,3g, 9,5mmol) và *N*-etyl-diisopropylamin (8,3ml, 47,3mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml)/DMSO (1ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2,5 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Sau đó làm dừng phản ứng bằng MeOH. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Cô đặc một phần hỗn hợp này. Pha loãng hỗn hợp này bằng H_2O , và sau đó thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Nghiền phần thu được bằng MeOH để thu hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10,56 (s, 1H), 8,00 (d, $J=3,80$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=3,80$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

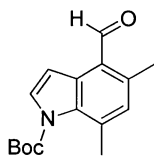
Chất trung gian 1-5:

Chất trung gian 1-5-A; 5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt



Thêm TBAF trong THF (12ml, 12mmol) vào dung dịch của 5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt, chất trung gian 1-1, (2g, 6,11mmol) trong THF (6ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O (hai lần), và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng cho phản ứng kế tiếp không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 174,3 ($\text{M}+\text{H}$).

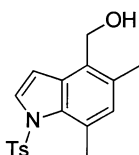
Chất trung gian 1-5; tert-butyl 4-formyl-5,7-dimetyl-1*H*-indol-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ 5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt, chất trung gian 1-5-A, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 1-2-E. MS (ESI+) m/z 274,4 (M+H).

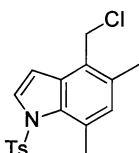
Chất trung gian 1-6:

Chất trung gian 1-6-A; (5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metanol



Thêm NaBH₄ (1g, 26,4mmol) vào dung dịch 5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-carbaldehyt, chất trung gian 1-1, (3g, 9,16mmol) trong THF (50ml)/MeOH (50ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, và sau đó làm ngừng bằng KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc/TFE (khoảng 9/1). Sau đó rửa liên tiếp lớp hữu cơ bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI-) m/z 328,2 (M-H), (ESI+) m/z 312,3 (M-OH).

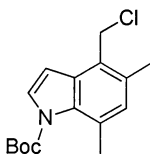
Chất trung gian 1-6; 4-(clometyl)-5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol



Thêm *N*-(clometylen)-*N*-metylmetyanamini clorua (CAS: 3724-43-4, 2g, 15,62mmol) vào dung dịch (5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metanol, chất trung gian 1-6-A, (3g, 9,11mmol) trong CH₂Cl₂ (80ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,75 giờ, và sau đó, làm lạnh xuống 0°C. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng NaHCO₃ chứa nước 5% ở 0°C. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc/CH₂Cl₂. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng LiCl chứa nước nồng độ 0,2M, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó cô đặc. Nghiền phần thu được bằng Et₂O, và sau đó thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 312,4 (M-Cl)⁺.

Chất trung gian 1-7:

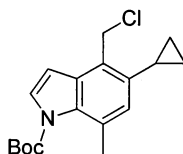
tert-butyl 4-(clometyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-5, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 1-6. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,50 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,56 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Chất trung gian 1-8:

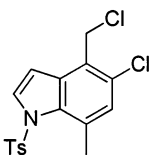
tert-butyl 4-(clometyl)-5-cyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl 5-cyclopropyl-4-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-2, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 1-6. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,63 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (d, $J=3,80$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,53 (d, $J=0,76$ Hz, 3H), 2,11 - 2,16 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 0,93 - 1,03 (m, 2H), 0,67 - 0,74 (m, 2H).

Chất trung gian 1-9:

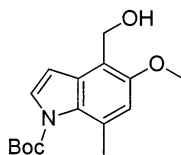
-5-clo-4-(clometyl)-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (-5-clo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metanol, chất trung gian 1-4-E, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 1-6. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,92 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (d, $J=3,79$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Chất trung gian 1-10

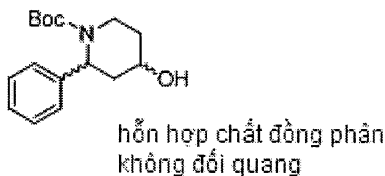
tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm NaBH₄ (0,3g, 7,93mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (1g, 3,46mmol) trong MeOH (10ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong thời gian 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này hai lần bằng Et₂O. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và sau đó cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trong phản ứng kế tiếp mà không yêu cầu tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,57 (d, *J*=3,79 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,68 (d, *J*=3,79 Hz, 1H), 4,72 - 4,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

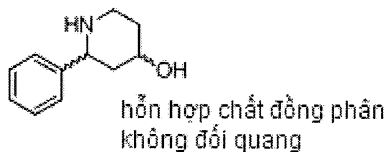
Chất trung gian 2-1:

Chất trung gian 2-1-A; (±)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Thêm L-Selectride® (2,2ml, 2,2mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (CAS: 849928-30-9, 500mg, 1,816mmol) trong THF (10ml) ở -78°C. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong khoảng 1,75 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng NH₃ nồng độ 7N trong MeOH ở -78°C, và sau đó khuấy ở -78°C trong 5min. Sau đó bổ sung NH₄Cl chứa nước bão hòa vào hỗn hợp này, và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(30% EtOAc trong CH₂Cl₂) = 82/18] để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng a hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 278,4 (M+H).

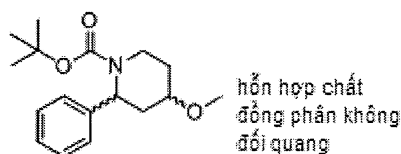
Chất trung gian 2-1; ($\pm$)-2-phenylpiperidin-4-ol (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Khuấy hỗn hợp của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 2-1-A, (200mg, 0,721mmol) trong dung dịch HCl nồng độ 4M trong dioxan (2ml) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp này để thu được muối HCl của hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI-) m/z 211,1 (M-H).

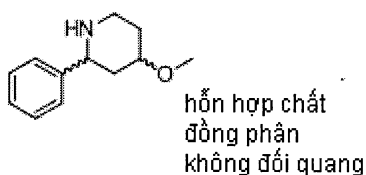
Chất trung gian 2-2:

Chất trung gian 2-2-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Để điều chế dung dịch ($\pm$)-*tert*-butyl 4-hydroxy-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), thêm chất trung gian 2-1-A, (220mg, 0,793mmol) và MeI (100 μ l, 1,6mmol) trong DMF (3ml) ở 0°C vào NaH (70mg, 1,750mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 3 giờ, và sau đó dùng phản ứng bằng KHSO₄ bão hòa có nước. Khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Chiết hỗn hợp bằng Et₂O. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng H₂O, và ngâm, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không yêu cầu tinh sạch thêm nữa. MS (ESI+) m/z 292,4 (M+H).

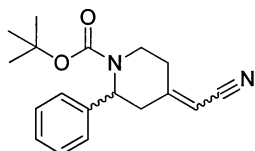
Chất trung gian 2-2; ($\pm$)-4-methoxy-2-phenylpiperidin (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Điều chế hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-metoxycarboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 2-2-A, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 192,3 (M+H).

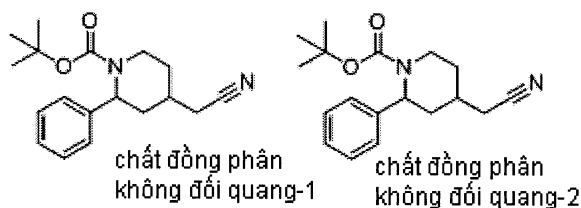
Chất trung gian 2-3:

Chất trung gian 2-3-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometylen)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat



Thêm NaH (60% trong dầu, 0,27g, 6,75mmol) vào dung dịch của diethyl xyanometylphosphonat (1,2g, 6,77mmol) trong THF (10ml) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong khoảng 1 giờ. Pha loãng huyền phù thu được bằng THF (25ml). Thêm dung dịch của *tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (CAS: 849928-30-9, 1,2g, 4,36mmol) trong THF (10ml) vào huyền phù ở 0°C này. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng KHSO₄ chứa nước bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng Et₂O. Rửa lớp hữu cơ này liên tiếp bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 78/22) để thu hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng phân. MS (ESI+) m/z 299,7 (M+H).

Chất trung gian 2-3-B; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)



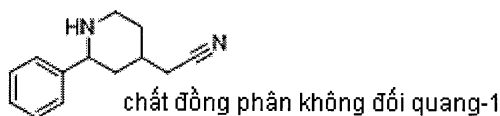
Khuấy huyền phù của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometylen)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat, Chất trung gian 2-3-A, (1g, 3,35mmol) và Pd/C (5%) (300mg, 3,35mmol) trong MeOH (20ml) ở nhiệt độ phòng dưới điều kiện khí H₂ trong 15,5 giờ. Thay thế khí H₂ bằng N₂. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua nút chứa Celite®, mà được rửa qua bằng MeOH. Cô đặc dịch lọc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 80/20) để thu chất rửa giải tương ứng theo thứ tự ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối

quang-1) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2).

(chất đồng phân không đối quang-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,34 – 7,39 (m, 2H), 7,19 – 7,28 (m, 3H), 5,48 (br. s., 1H), 4,08 (d, $J=13,39$ Hz, 1H), 2,74 (br. dd, $J=12,10, 12,60$ Hz, 1H), 2,40 – 2,48 (m, 1H), 2,36 (d, $J=6,10$ Hz, 2H), 1,56 – 1,82 (m, 3H), 1,43 (br. s., 9H), 1,18 – 1,26 (m, 1H).

(chất đồng phân không đối quang-2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,29 – 7,35 (m, 2H), 7,19 – 7,26 (m, 3H), 4,85 (dd, $J=5,94, 9,73$ Hz, 1H), 3,90 – 3,97 (m, 1H), 3,25 – 3,34 (m, 1H), 2,23 – 2,35 (m, 2H), 1,96 – 2,10 (m, 2H), 1,66 – 1,77 (m, 1H), 1,34 – 1,43 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,78 – 0,91 (m, 1H).

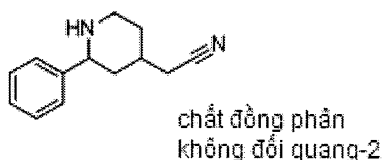
Chất trung gian 2-3; ($\pm$)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)acetonitrile (chất đồng phân không đối quang-1)



Điều chế hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), Chất trung gian 2-3-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 201,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Chất trung gian 2-4:

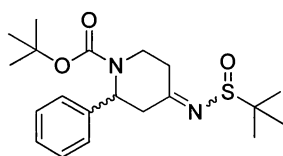
($\pm$)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 2-3-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 201,2 ($\text{M}+\text{H}$).

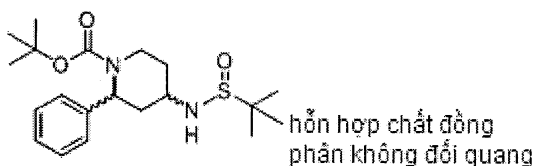
Chất trung gian 2-5:

Chất trung gian 2-5-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat



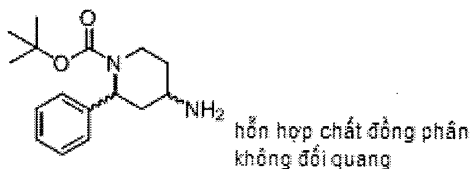
Khuấy hỗn hợp của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (CAS: 849928-30-9, 1g, 3,63mmol) và ($\pm$)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,6g, 4,95mmol) trong $Zr(O-tBu)_4$ trong toluen (15ml, 7,50mmol) ở 100°C trong 1,75 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, và pha loãng bằng CH_2Cl_2 . Sau đó thêm Celite® vào hỗn hợp này, sau đó là $NaHCO_3$ chứa nước 5%. Khuấy hỗn hợp này trong 0,25 giờ, và sau đó, lọc qua nút chứa Celite®. Sau đó chiết phần lọc được này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trong phản ứng kế tiếp mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 379,4 (M+H).

Chất trung gian 2-5-B; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat



Thêm $NaBH_4$ (600mg, 15,86mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-5-A, (600mg, 1,585mmol) trong MeOH(15ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ, và sau đó pha loãng bằng H_2O . Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 381,4 (M+H).

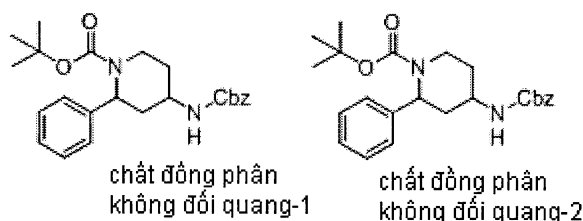
Chất trung gian 2-5-C; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-amino-2-phenylpiperidin-1-carboxylat



Khuấy dung dịch của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-5-B, (60mg, 1,579mmol) trong HCl nồng độ 0,5M trong MeOH(20ml) ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và sau đó làm ngừng bằng $NaHCO_3$ chứa nước 5%. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 , và sau đó rửa liên tiếp bằng $NaHCO_3$ chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc

đề thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 277,4 (M+H).

Chất trung gian 2-5-D; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)

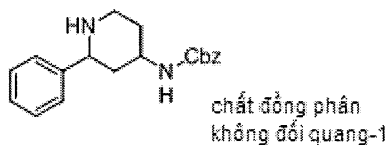


Thêm Cbz-Cl (500 μ l, 3,50mmol) vào dung dịch huyền phù ($\pm$)-*tert*-butyl 4-amino-2-phenylpiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-5-C, (434mg, 1,57mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml)/NaHCO₃ chứa nước 5% (10ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Ngừng phản ứng bằng *N,N*-dimetyletylendiamin (0,25ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, dung dịch HCl chứa nước nồng độ 1M, H₂O, NaHCO₃ chứa nước 5%, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(10% MeOH trong EtOAc) = 74/26] để thu được theo thứ tự rửa giải tương ứng ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2).

(chất đồng phân không đối quang-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,17 - 7,41 (m, 10H), 5,61 (br. d, $J=6,10$ Hz, 1H), 5,49 (br. s., 1H), 5,02 (s, 2H), 4,06 (br. d, $J=13,40$ Hz, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,75 (br. dd, $J=12,90, 13,10$ Hz, 1H), 2,60 (br. d, $J=13,10$ Hz, 1H), 1,71 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,71 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28 - 1,40 (m, 1H).

(chất đồng phân không đối quang-2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,10 - 7,46 (m, 10H), 5,01 - 5,17 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 3,72 - 3,82 (m, 1H), 3,21 - 3,32 (m, 1H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 1H), 1,95 - 2,01 (m, 1H), 1,50 - 1,59 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

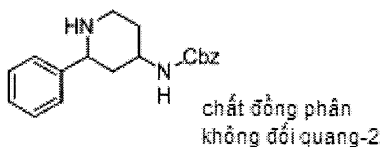
Chất trung gian 2-5; ($\pm$)-benzyl (2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-1)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylate (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 2-5-D, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 311,4 (M+H).

Chất trung gian 2-6:

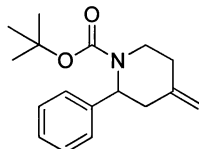
($\pm$)-benzyl (2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylpiperidin-1-carboxylate (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 2-5-D, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 311,4 (M+H).

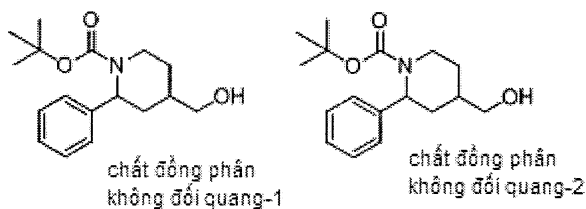
Chất trung gian 2-7:

Chất trung gian 2-7-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-metylen-2-phenylpiperidin-1-carboxylate



Thêm *n*-buli (2,5M, 5,5ml, 13,75mmol) vào dung dịch methyl triphenylphosphoni bromua (5g, 14mmol) trong THF (30ml) ở -78°C . Sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 5 min, và sau đó khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó thêm dung dịch của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-oxo-2-phenylpiperidin-1-carboxylate (2g, 7,26mmol) trong THF (10ml) vào hỗn hợp này ở -78°C . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, và sau đó khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Ngừng phản ứng bằng MeOH (10ml), và sau đó pha loãng bằng Et₂O. Sau đó, lọc hỗn hợp này qua nút chứa Celite®, được tráng bằng Et₂O. Cô đặc phần lọc được này. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 81/19) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 274,4 (M+H).

Chất trung gian 2-7-B; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)

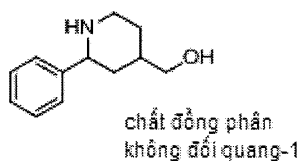


Khuấy hỗn hợp của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-metylen-2-phenylpiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-7-A, (580mg, 2,122mmol) và 9-BBN trong THF (12ml, 6mmol) ở nhiệt độ phòng trong 2,75 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp tới 0°C. Sau đó, thêm từng giọt H₂O₂ (1ml, 32,6mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng H₂O, chứa nước Na₂S₂O₃, H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 68/32) để thu, theo thứ tự rửa giải tương ứng, ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2).

(chất đồng phân không đối quang-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 3H), 5,44 (br. s., 1H), 4,24 - 4,37 (m, 1H), 4,05 (br. d, J =12,60 Hz, 1H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 2,67 - 2,80 (m, 1H), 2,38 (br. d, J =10,90 Hz, 1H), 1,47 - 1,85 (m, 18H), 1,41 (br. s, 12H), 1,02 - 1,15 (m, 1H).

(chất đồng phân không đối quang-2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 4,78 (dd, J =6,06, 10,36 Hz, 1H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 3,18 - 3,27 (m, 2H), 2,58 (t, J =5,43 Hz, 1H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 1,69 - 1,89 (m, 2H), 1,49 - 1,61 (m, 1H), 1,28 - 1,39 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

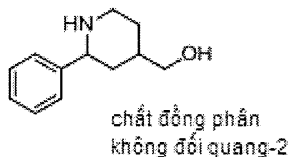
Chất trung gian 2-7; ($\pm$)-(2-phenylpiperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-1)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 2-7-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 192,3 (M+H).

Chất trung gian 2-8:

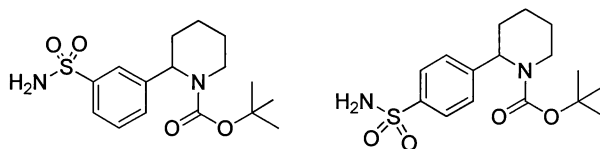
($\pm$)-(2-phenylpiperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-2-phenylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 2-7-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 192,3 (M+H).

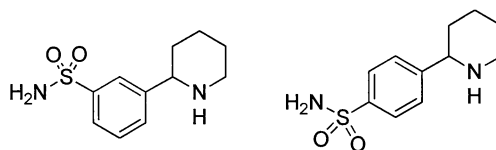
Chất trung gian 2-9:

Chất trung gian 2-9-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidin-1-carboxylat và ($\pm$)-*tert*-butyl 2-(4-sulfamoylphenyl)piperidin-1-carboxylat



Ở 0°C, thêm từng giọt axit closulfonic (0,536ml, 8,00mmol) vào ($\pm$)-2-phenylpiperidin (0,322g, 2mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 0,5 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến 0°C. Sau đó thêm từng giọt NH₃ nồng độ 7N trong MeOH(30ml) vào hỗn hợp này ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó cô đặc. Tái huyền phù phần tạo thành trong CH₃CN (20ml). Thêm Boc₂O (1,393ml, 6,00mmol) và DMAP (200mg, 1,64mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 3 giờ, và sau đó cô đặc. Sau đó hòa tan phần thu được trong H₂O, và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 2/8) để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng phân vùng, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI-) m/z 339,4 (M-H).

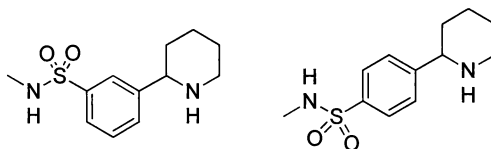
Chất trung gian 2-9; ($\pm$)-3-(piperidin-2-yl)benzensulfonamit và ($\pm$)-4-(piperidin-2-yl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất tiêu đề này (hỗn hợp chất đồng phân vùng) từ hỗn hợp của ($\pm$)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidin-1-carboxylat và ($\pm$)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-9-A, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 241,3 (M+H).

Chất trung gian 2-10:

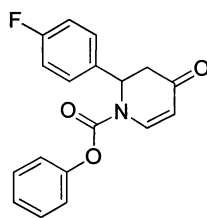
($\pm$)-*N*-metyl-3-(piperidin-2-yl)benzensulfonamit và ($\pm$)-*N*-metyl-4-(piperidin-2-yl)benzensulfonamit



Tổng hợp các hợp chất tiêu đề này (ở dạng hỗn hợp chất đồng phân vùng) cách tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-9 bằng cách sử dụng 33% MeNH₂ trong EtOH thay thế cho amoniac nồng độ 7N trong MeOH. MS (ESI+) m/z 255,3 (M+H).

Chất trung gian 2-11:

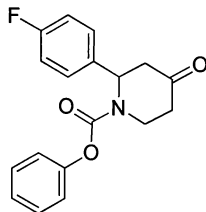
Chất trung gian 2-11-A; ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat



Thêm từng giọt 4-flophenylmagie bromua trong THF (1M, 11ml, 11mmol), sau đó là phenyl cloformat (1,566g, 10,00mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch 4-metoxypyridin (1,1g, 10mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ -40°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 0,25 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng HCl 10% (30ml), và khuấy toàn bộ hỗn hợp này trong 0,5 giờ. Pha loãng phản ứng bằng nước muối và EtOAc, và sau đó phân tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước ba lần bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO₃

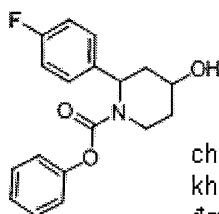
chứa nước bão hòa, và làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 1/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 277,4 (M+H).

Chất trung gian 2-11-B; ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat



Khuấy dung dịch của ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat, chất trung gian 2-11-A, (1,090g, 3,5mmol) trong MeOH(150ml) hydro hóa qua cartridge 10% Pd/C ở 10 bar trong H-cube[®]. Cô đặc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 314,3 (M+H).

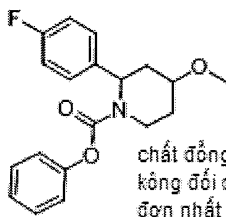
Chất trung gian 2-11-C; ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



chất đồng phân
không đối quang
đơn nhất

Thêm NaBH_4 (0,266g, 7,02mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-11-B, (1,1g, 3,51mmol) trong MeOH(20ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và sau đó làm ngừng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa. Cô đặc một phần hỗn hợp này. Sau đó pha loãng phần thu được bằng nước muối, và sau đó chiết bằng EtOAc. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 4/6) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 316,4 (M+H).

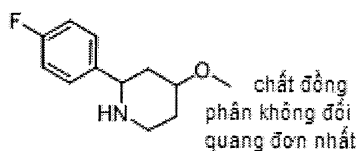
Chất trung gian 2-11-D; ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat



chất đồng phân
không đối quang
đơn nhất

Thêm NaH (0,261g, 6,52mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-phenyl 2-(4-flophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-11-C, (1,37g, 4,34mmol) trong DMF (20ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 0,25 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm methyl iodua (0,407ml, 6,52mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, và sau đó làm ngừng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Sau đó cô đặc lớp hữu cơ. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 6/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn nhất. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,00 - 7,08 (m, 4H), 5,33 - 5,38 (m, 1H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,44 (ddd, $J=4,04, 12,22, 13,42$ Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 1,81 - 1,98 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 330,4 (M+H).

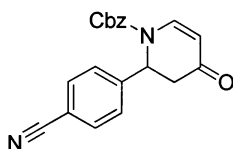
Chất trung gian 2-11; ($\pm$)-2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin



Thêm KOH (400mg) vào dung dịch phenyl 2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-11-D, (290mg, 0,88mmol) trong *i*PrOH (4ml). Gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 2 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O . Chiết hỗn hợp bốn lần bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 210,3 (M+H).

Chất trung gian 2-12:

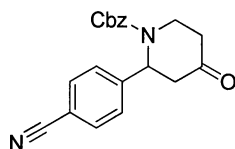
Chất trung gian 2-12-A; ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Thêm từng giọt dung dịch phức isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M trong THF, 70ml, 91mmol) vào dung dịch 4-bromobenzonitril (17g, 93mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ phòng trong 0,25 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng THF (300ml), và sau đó làm lạnh đến -5°C. Sau

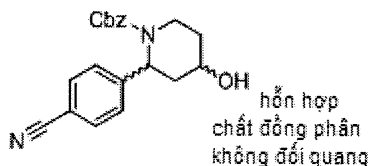
đó thêm 4-metoxypyridin (8,37ml, 82mmol), sau đó là Cbz-Cl (12ml, 84mmol) vào hỗn hợp này trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1,5 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng dung dịch HCl chứa nước nồng độ. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa hỗn hợp này bằng H₂O hai lần, NaHCO₃ chứa nước 5%, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄. Sau đó, lọc phần tạo thành qua nút chứa silica gel, được tráng bằng EtOAc. Cô đặc phần lọc được này. Sau đó, nghiền phần thu được bằng Et₂O (khoảng 100ml). Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 333,3 (M+H).

Chất trung gian 2-12-B; (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat



Khuấy dung dịch huyền phù của (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat, chất trung gian 2-12-A, (13g, 39,1mmol) và kẽm (5g, 76mmol) trong AcOH (50ml) ở 100°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp qua nút chứa Celite®, được tráng bằng Et₂O. Pha loãng phần lọc được bằng Et₂O. Sau đó rửa liên tiếp lớp Et₂O này bằng H₂O, NaHCO₃ chứa nước 5% (hai lần), H₂O (hai lần), và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 335,3 (M+H).

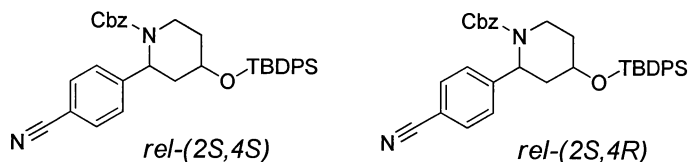
Chất trung gian 2-12-C; (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



Thêm từng giọt LiBH₄ trong THF (20ml, 40,0mmol) vào dung dịch của (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-B, (8g, 23,93mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng

phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 337,3 (M+H).

Chất trung gian 2-12-D; ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat và ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat

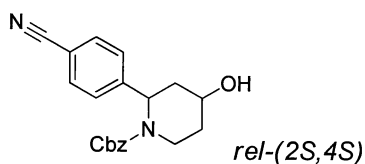


Thêm imidazol (5g, 73,4mmol) và TBDPS-Cl (8,5ml, 33,1mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 2-12-C, (8,04g, 23,9mmol) trong DMF (40ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 20,5 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng MeOH. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, NaHCO₃ chứa nước 5%, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 86/14) để thu được theo thứ tự rửa giải tương ứng ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat và ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat.

($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,27 - 7,53 (m, 13H), 6,79 - 6,83 (m, 2H), 5,43 (br. d, J =4,50 Hz, 1H), 5,06 - 5,15 (m, 2H), 4,04 - 4,12 (m, 1H), 3,54 - 3,63 (m, 1H), 2,60 (dt, J =3,03, 13,64 Hz, 1H), 2,23 - 2,30 (m, 1H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,59 (ddt, J =5,05, 10,48, 12,82 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).

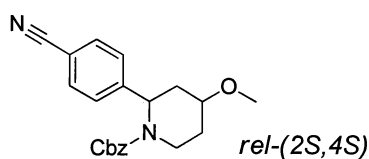
($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,22 - 7,47 (m, 17H), 5,37 (br. d, J =6,60 Hz, 1H), 5,02 - 5,12 (m, 2H), 4,16 - 4,21 (m, 1H), 3,99 - 4,06 (m, 1H), 3,49 (dt, J =3,03, 13,14 Hz, 1H), 2,34 - 2,41 (m, 1H), 2,01 - 2,08 (m, 1H), 1,47 - 1,56 (m, 1H), 1,35 - 1,41 (m, 1H), 0,73 (s, 9H).

Chất trung gian 2-12-E; ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



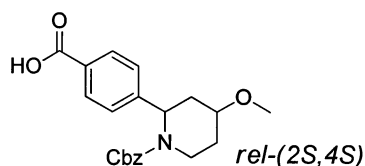
Thêm (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-(((*tert*-butyl)diphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-D, (3,5g, 6,09mmol) vào dung dịch TBAF trong THF (1M, 20ml, 20mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, và sau đó pha loãng bằng Et₂O. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,64 - 7,73 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 5H), 5,57 (br. d, *J*=5,00 Hz, 1H), 5,09 - 5,18 (m, 2H), 4,12 - 4,19 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 2,89 (d, *J*=4,52 Hz, 1H), 2,82 (dt, *J*=3,06, 13,51 Hz, 1H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 1,71 - 1,84 (m, 2H), 1,31 - 1,44 (m, 1H).

Chất trung gian 2-12-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-E, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-2-A. MS (ESI+) *m/z* 351,4 (M+H).

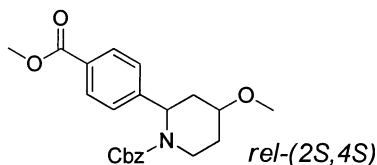
Chất trung gian 2-12-G; axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic



Khuấy hỗn hợp của (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-F, (9g, 14,38mmol) và Ba(OH)₂ hydrat (16g, 57,3mmol) trong *i*PrOH/H₂O (15ml/50ml) ở 80°C trong 15 giờ, và sau đó, 100°C trong 8 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Lọc bỏ phần kết tủa qua nút chứa Celite®. Sau đó, axit hóa phần lọc được bằng HCl chứa nước nồng độ 5M (bằng pH khoảng 3). Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O

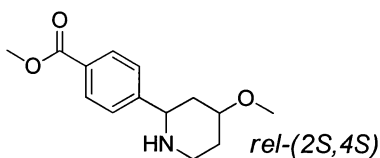
hai lần, và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 370,3 (M+H).

Chất trung gian 2-12-H; ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-metoxi-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



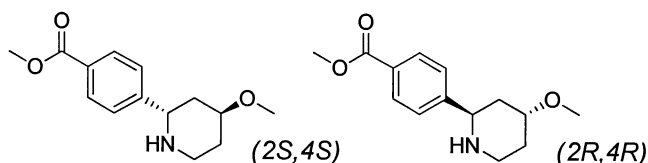
Thêm HCl trong MeOH, mà được chiều chế bằng cách thêm SOCl_2 (6ml, 82mmol) trong MeOH(15ml) vào dung dịch axit ($\pm$)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic, chất trung gian 2-12-G, (10g, 15,16mmol) trong MeOH (15ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 40°C trong 1,75 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng NaHCO_3 chứa nước 5% (hai lần), H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 68/32) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 384,3 (M+H).

Chất trung gian 2-12; ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat



Khuấy hỗn hợp *rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl metoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-H, (6g, 15,65mmol) và Pd/C (5%) (1g, 15,65mmol) trong MeOH (30ml) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 trong 2 giờ. Thay thế khí H_2 này bằng N_2 . Sau đó, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua nút chứa Celite®, được tráng bằng MeOH. Sau đó cô đặc phần lọc được để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 250,3 (M+H).

Chất trung gian 2-12b; (+)-metyl 4-(((2*S*,4*S*)-4-metoxypiperidin-2-yl))benzoat và (-)-metyl 4-(((2*R*,4*R*)-4-metoxypiperidin-2-yl))benzoat

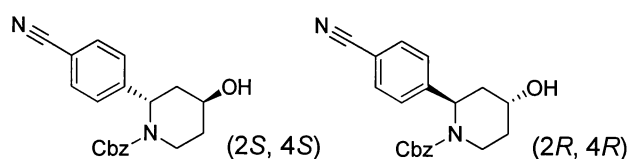


Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-metoxypiperidin-2-yl))benzoat, chất trung gian 2-12, bằng SFC không đối xứng sử dụng

cột AS-H CHIRALPAK[®] với 5% (MeOH với NH₄OH nồng độ 5mM) trong CO₂ để thu được (+)-metyl 4-((2*S*,4*S*)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat (đỉnh 1, *t_r* = 2,8 phút) và (-)-metyl 4-((2*R*,4*R*)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat (đỉnh 2, *t_r* = 4,1 phút). Hóa lập thể tuyệt đối của (+)-metyl 4-((2*S*,4*S*)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat được xác nhận bằng nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

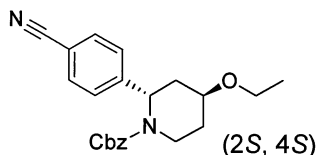
Chất trung gian 2-13:

Chất trung gian 2-13-A; (-)-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



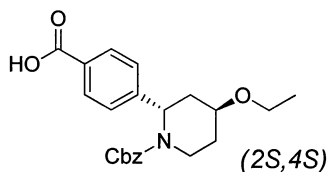
Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-E, bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK[®] với 25% (MeOH với NH₄OH nồng độ 5mM) trong CO₂ để thu được (+)-(2*R*,4*R*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (đỉnh-1, *t_r* = 2,8 phút) và (-)-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (đỉnh-2, *t_r* = 4,5 phút).

Chất trung gian 2-13-B; (2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-etoxypiperidin-1-carboxylat



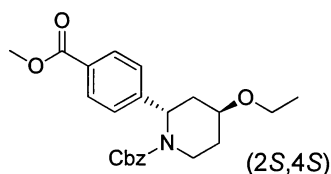
Thêm EtI (1ml, 12,37mmol), sau đó là NaH (60% trong dầu, 400mg, 10mmol) vào dung dịch (-)-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-13-A, (2g, 5,95mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 15°C trong 1,5 giờ. Ngừng phản ứng bằng MeOH. Sau đó, khuấy hỗn hợp này trong 0,25 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng KHSO₄ chứa nước bán bão hòa, và sau đó chiết bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, LiCl chứa nước nồng độ 0,5M, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 365,3 (M+H).

Chất trung gian 2-13-C; axit 4-((2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic



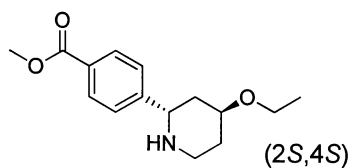
Khuấy dung dịch huyền phù của (2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-13-B, (2,17g, 5,95mmol) và Ba(OH)₂ hexahydrat (6g, 21,5mmol) trong *i*PrOH/H₂O (15ml/40ml) ở 100°C trong 20 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O hai lần, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 384,3 (M+H).

Chất trung gian 2-13-D; (2*S*,4*S*)-benzyl 4-etoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



Thêm từng giọt TMSCHN₂ trong Et₂O (3ml, 6mmol) vào dung dịch axit 4-((2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic, chất trung gian 2-13-C (1,0g, 2,68mmol) trong toluen (10ml)/MeOH (3ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng AcOH. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng NaHCO₃ chứa nước 5% hai lần, H₂O, nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 66/34) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 398,3 (M+H).

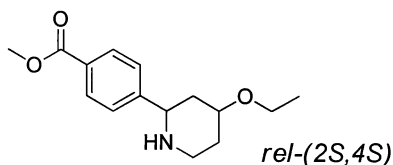
Chất trung gian 2-13a; methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat:



Khuấy hỗn hợp (2*S*,4*S*)-benzyl 4-etoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-13-D, (1,8g, 4,53mmol) và Pd/C (5%) (200mg, 4,53mmol) trong MeOH(20ml) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H₂ trong thời gian 5 giờ. Thay

thể khí H₂ bằng N₂. Sau đó, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua nút chứa Celite[®], được tráng bằng MeOH. Sau đó cô đặc phần lọc được để tạo ra hợp chất tiêu đề này không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 264,3 (M+H).

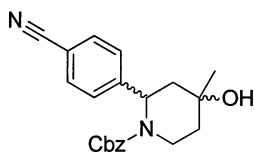
Chất trung gian 2-13b; (±)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-E, bằng chuỗi các phương pháp sau được mô tả trong phần tổng hợp chất trung gian 2-13-B, chất trung gian 2-13-C, và sau đó chất trung gian 2-13-D. Dữ liệu phân tích; giống như chất trung gian 2-13.

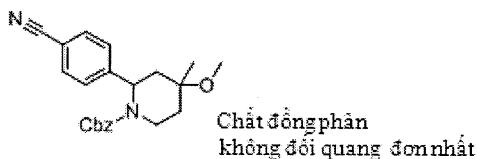
Chất trung gian 2-14:

Chất trung gian 2-14-A; (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)



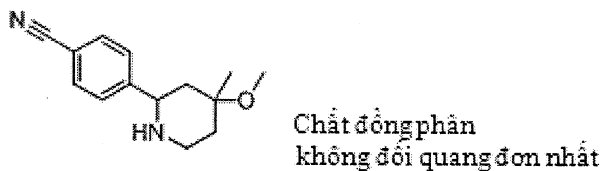
Thêm MeMgBr (nồng độ 3M trong Et₂O) (0,698ml, 2,093mmol) vào hỗn hợp CeCl₃ (516mg, 2,093mmol) và THF (10ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Sau đó thêm dung dịch của (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-12-B, (500mg, 1,495mmol) trong THF (6ml) vào hỗn hợp này ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong khoảng 16 giờ, và sau đó làm ngừng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa với axit xitric 10%. Sau đó, chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Sau đó, rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô qua Na₂O₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 0/1) để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng chất đồng phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 351,0 (M+H).

Chất trung gian 2-14-B; ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-metoxi-4-metylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)



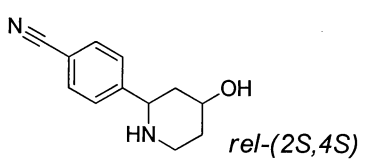
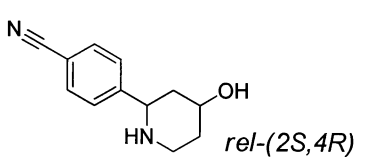
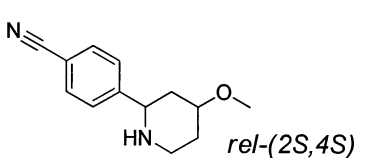
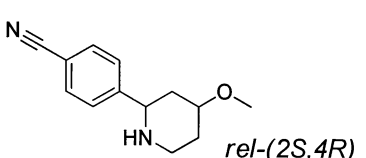
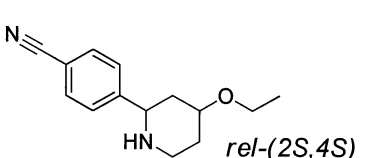
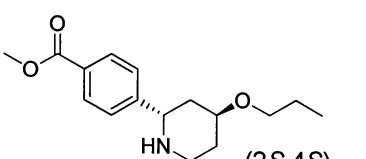
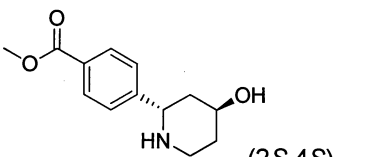
Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất), chất trung gian 2-14-A, (70mg, 0,200mmol) cách tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-2-A. Sản phẩm được đặc trưng hóa như sau; ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7,65 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 5,38 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 5,14 - 5,08 (m, 2H), 4,10 (app. ddd, $J=2,5, 5,0, 13,4$ Hz, 1H), 3,33 (app. dt, $J=3,1, 13,2$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,41 (app. td, $J=2,3, 14,6$ Hz, 1H), 1,54 (app. dt, $J=5,0, 13,4$ Hz, 1H), 1,32 - 1,30 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,93 - 0,89 (m, 1H).

Chất trung gian 2-14; ($\pm$)-4-(4-metoxi-4-metylpiperidin-2-yl)benzonitril (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)



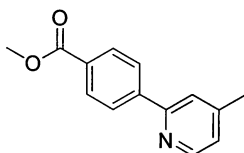
Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4-metoxi-4-metylpiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất), chất trung gian 2-14-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-12. MS (ESI+) m/z 231,0 (M+H).

Các chất trung gian sau được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng các phương pháp giống như được mô tả trên đây.

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (ESI+) (<i>m/z</i>)
		Nguyên liệu khởi đầu	
2-15-1		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-hydroxypiperidin-2-yl) benzonitril	203,3 (M+H)
		Chất trung gian 2-12-E	
2-15-2		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroxypiperidin-2-yl) benzonitril	203,3 (M+H)
		(±)- <i>rel</i> -Chất đồng phân (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)- trong Chất trung gian 2-12-D	
2-15-3		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metoxypiperidin-2-yl) benzonitril	217,3 (M+H)
		Chất trung gian 2-12-F	
2-15-4		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxypiperidin-2-yl) benzonitril	217,3 (M+H)
		(±)- <i>rel</i> -Chất đồng phân (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)- trong Chất trung gian 2-12-D	
2-15-5		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-ethoxypiperidin-2-yl) benzonitril	231,4 (M+H)
		Chất trung gian 2-12-E	
2-15-6		metyl 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoat	278,4 (M+H)
		Chất đồng phân (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)- trong chất trung gian 2-13-A	
2-15-7		metyl 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-hydroxypiperidin-2-yl) benzoat	236,3 (M+H)
		Chất đồng phân (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)- trong chất trung gian 2-13-A	

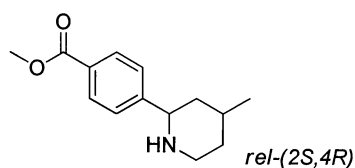
Chất trung gian 2-16:

Chất trung gian 2-16-A; metyl 4-(4-metylpyridin-2-yl)benzoat



Thêm Na_2CO_3 chứa nước nồng độ 2M (30ml) sau đó là sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4g, 4,90mmol) vào dung dịch huyền phù 2-clo-4-methylpyridin (5g, 39,2mmol) và axit (4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (8g, 44,5mmol) trong toluen (50ml). Sau đó khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở 100°C trong 17 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng Et_2O , và sau đó phân tách. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/ EtOAc = 76/24) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 228,1 (M+H).

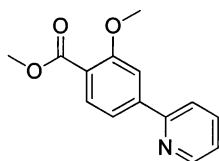
Chất trung gian 2-16; ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoat



Khuấy hỗn hợp metyl 4-(4-methylpyridin-2-yl)benzoat, chất trung gian 2-16-A, (3g, 13,20mmol) và PtO_2 (500mg, 13,20mmol) trong MeOH (50ml)/ HCl nồng độ 1M trong MeOH (2ml) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 (50 psi- 1 psi= 6,89 kPa) trong 20 giờ. Thay thế khí H_2 bằng N_2 . Lọc chất xúc tác qua nút chứa Celite®, được tráng bằng MeOH và cô đặc. Sau đó hòa tan phần thu được trong CH_2Cl_2 , và sau đó rửa bằng NaHCO_3 chứa nước 5% và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (0,5% Et_3N trong $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 1/0 đến 95/5) để thu được hợp chất tiêu đề này được phân lập ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn nhất. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, $J=8,30$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=8,30$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,14 - 3,21 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 1,80 - 1,87 (m, 1H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,12 - 1,27 (m, 2H), 0,98 (d, $J=6,36$ Hz, 3H), MS (ESI+) m/z 234,3 (M+H).

Chất trung gian 2-17:

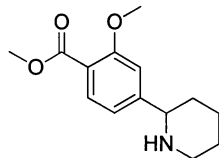
Chất trung gian 2-17-A; metyl 2-metoxi-4-(pyridin-2-yl)benzoat



Khuấy hỗn hợp metyl 4-bromo-2-metoxibenzoat (1g, 4,07mmol), 2-(tributylstannyl)pyridin (1,84g, 5,01mmol), CuI (155mg, 0,81mmol), và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

(235mg, 0,203mmol) trong DMF (8ml) ở 80°C trong 2 giờ, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 8/2) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (APCI+) m/z 244,1 (M+H).

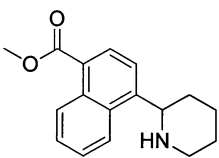
Chất trung gian 2-17; ($\pm$)-metyl 2-metoxi-4-(piperidin-2-yl)benzoat



Hợp chất tiêu đề này được tổng hợp từ metyl 2-metoxi-4-(pyridin-2-yl)benzoat, chất trung gian 2-17-A, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-16. (APCI+) 250,2 (M+H).

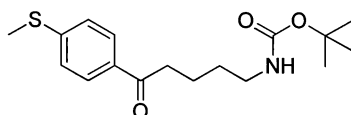
Các chất trung gian sau được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng các phương pháp giống như được mô tả trên đây.

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (m/z)
		Nguyên liệu khởi đầu	
2-18-1		($\pm$)-metyl 3-metyl-4-(piperidin-2-yl) benzoat	(APCI+) 234,0 (M+H)
		metyl 4-bromo-3-metylbenzoat và 2-(tributylstannyl)pyridin	
2-18-2		($\pm$)-metyl 4-(5-metyl piperidin-2-yl) benzoat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)	(APCI+) 234,0 (M+H)
		axit (4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic và 2-bromo-5-metylpyridin	
2-18-3		($\pm$)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-etyl piperidin-2-yl)benzoat	(ESI+) 248,2 (M+H)
		2-bromo-4-etylpyridin và axit (4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic	
2-18-4		($\pm$)-metyl 2-(4-(piperidin-2-yl)phenyl) axetat	(APCI+) 234,1 (M+H)
		2-bromopyridin và metyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat	
2-18-5		($\pm$)-metyl 2-(3-(piperidin-2-yl)phenyl) axetat	(APCI+) 234,0 (M+H)
		2-bromopyridin và metyl 2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat	

2-18-6		(±)-metyl 4-(piperidin-2-yl)-1-naphtoat	(APCI+) 270,1 (M+H)
		2-bromopyridin và metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphtoat	

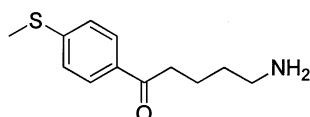
Chất trung gian 2-19:

Chất trung gian 2-19-A; *tert*-butyl (5-(4-(methylthio)phenyl)-5-oxopentyl)carbammat



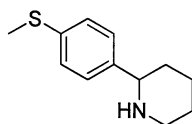
Thêm từ từ (4-(methylthio)phenyl)magic bromua nồng độ 0,5N trong THF (50ml, 25mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 2-oxopiperidin-1-carboxylat (CAS: 85908-96-9, 4,98g, 25mmol) trong THF (75ml) ở -78°C trong môi trường nitơ, trong > 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 0,5 giờ, và sau đó, ngừng phản ứng bằng MeOH và KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Cô đặc lớp hữu cơ. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 6/4) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI-) *m/z* 322,3 (M-H).

Chất trung gian 2-19-B; 5-amino-1-(4-(methylthio)phenyl)pentan-1-on



Điều chế hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl (5-(4-(methylthio)phenyl)-5-oxopentyl)carbammat, chất trung gian 2-19-A, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) *m/z* 224,2 (M+H).

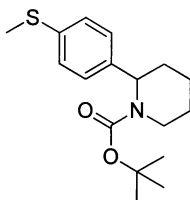
Chất trung gian 2-19-C; (±)-2-(4-(methylthio)phenyl)piperidin



Thêm từ từ Ti(O-*i*Pr)₄ (12,79ml, 45,0mmol) vào dung dịch huyền phù của 5-amino-1-(4-(methylthio)phenyl)pentan-1-on, chất trung gian 2-19-B, (3,9g, 15mmol) trong toluen (50ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó gia nhiệt đến 85°C trong 2,5 giờ, và sau đó làm mát đến 0°C. Sau đó thêm từng giọt dung dịch huyền phù của NaBH₄ (2,27g, 60mmol) trong MeOH(50ml) vào hỗn hợp này. Sau khi thêm xong, thêm liên tiếp H₂O, CH₂Cl₂, và Celite® vào hỗn hợp này. Sau đó, lọc hỗn hợp

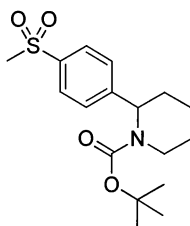
này qua nút chứa Celite[®], được tráng bằng CH₂Cl₂. Sau đó phân tách lớp hữu cơ. Sau đó chiết lớp nước hai lần bằng CH₂Cl₂. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 208,3 (M+H).

Chất trung gian 2-19-D; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylthio)phenyl)piperidin-1-carboxylat



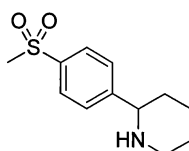
Thêm Boc₂O (4,03ml, 17,36mmol) và DMAP (0,088g, 0,723mmol) vào dung dịch của (±)-2-(4-(methylthio)phenyl)piperidin, chất trung gian 2-19-C, (3g, 14,47mmol) trong axetonitril (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 45°C trong 0,5 giờ, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 4/6) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 308,4 (M+H).

Chất trung gian 2-19-E; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



Thêm từ từ hỗn hợp amoni molybdat tetrahydrat (371mg, 0,300mmol) và H₂O₂ trong H₂O 50% (1,4ml) vào dung dịch của (±)-*tert*-butyl 2-(4-(methylthio)phenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-19-D, (307mg, 1mmol) trong EtOH (5ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong khoảng 72 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng H₂O và CH₂Cl₂, và sau đó làm ngừng bằng Na₂S₂O₃. Phân bố hỗn hợp này. Chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 0/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 340,4 (M+H).

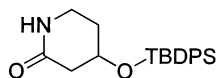
Chất trung gian 2-19; (±)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin



Điều chế hợp chất tiêu đề này từ $(\pm)$ -*tert*-butyl 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-19-E, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-1. MS (ESI+) m/z 240,3 (M+H).

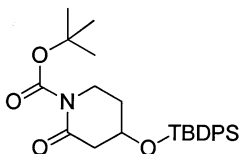
Chất trung gian 2-20:

Chất trung gian 2-20-A; $(\pm)$ -4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-on



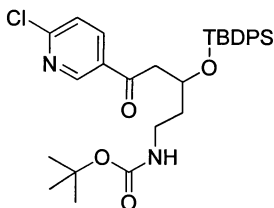
Thêm imidazol (6g, 88mmol) và TBDPS-Cl (22ml, 86mmol) vào dung dịch của $(\pm)$ -4-hydroxypiperidin-2-on (7,5g, 65,1mmol) trong DMF (60ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1,25 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 354,3 (M+H).

Chất trung gian 2-20-B; $(\pm)$ -*tert*-butyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidin-1-carboxylat



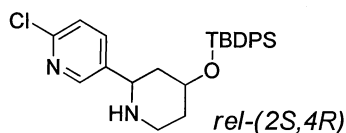
Thêm Boc₂O (21,28ml, 92mmol) và Et₃N (13ml, 94mmol), sau đó là DMAP (0,2g, 1,637mmol) vào dung dịch của $(\pm)$ -4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-on, chất trung gian 2-20-A, (23g, 65mmol) trong CH₂Cl₂ (30ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan/EtOAc = 77/23) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 454,4 (M+H).

Chất trung gian 2-20-C; $(\pm)$ -*tert*-butyl (3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(6-chloropyridin-3-yl)-5-oxopentyl)carbamate



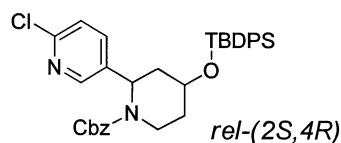
Thêm phức isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3M, 45ml, 58,5mmol). vào dung dịch 2-clo-5-iodopyridin (14g, 58,5mmol) trong THF (50ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm hỗn hợp nêu trên vào dung dịch của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-20-B, (20g, 44,1mmol) trong THF (100ml) ở -78°C trong hơn 15 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút. Sau đó làm ấm hỗn hợp đến 0°C, và sau đó khuấy trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng MeOH, sau đó là KHSO₄ chứa nước bán bão hòa. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ phòng. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ chứa nước 5% và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 567,2, 569,19 (M+H).

Chất trung gian 2-20-D; ($\pm$)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)-2-clopyridin



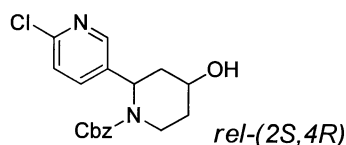
Thêm 2,6-lutidin (10ml, 86mmol), sau đó là TMSOTf (15ml, 83mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-*tert*-butyl (3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(6-clopyridin-3-yl)-5-oxopentyl)carbamate, chất trung gian 2-20-C, (25g, 44,1mmol) trong CH₂Cl₂ (200ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm một lượng bổ sung 2,6-lutidin (6ml, 51,5mmol), sau đó là TMSOTf (6ml, 33,2mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng ở 0°C này bằng MeOH (50ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 0,25 giờ. Sau đó thêm NaBH₄ (3g, 79mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂. Chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂. Sau đó làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn nhất, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 451,1, 453,1 (M+H).

Chất trung gian 2-20-E; ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(6-clopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



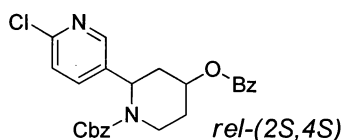
Thêm Et₃N (10ml, 72,1mmol), sau đó là Cbz-Cl (10ml, 70,0mmol) vào dung dịch của (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)-2-clopyridin, chất trung gian 2-20-D, (19,85g, 44mmol) trong CH₂Cl₂ (100ml) ở 0°C trong 0,25 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng NH₄OH nồng độ 1M. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và pha loãng bằng CH₂Cl₂. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 595,3, 587,2 (M+H).

Chất trung gian 2-20-F; (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



Thêm dung dịch HCl trong MeOH, được điều chế từ SOCl₂ (6,5ml, 89mmol) và MeOH (100ml) vào dung dịch của (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(6-clopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-20-E, (25,7g, 44mmol) trong MeOH(100ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, và sau đó trong 2 giờ ở 40°C. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO₃ chứa nước 5%, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (CH₂Cl₂/EtOAc = 61/39 đến 25/75) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 347,2, 349,0 (M+H).

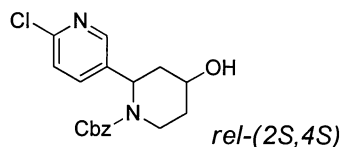
Chất trung gian 2-20-G; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-(benzoyloxy)-2-(6-clopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Thêm DEAD (4,2ml, 26,5mmol) vào dung dịch của (±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-benzyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-20-F, (7g, 20,18mmol), axit benzoic (4,2g, 34,4mmol), và PPh₃ (8g, 30,5mmol) trong THF (200ml) ở 0°C trong 0,25 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng MeOH. Hấp phụ phản ứng trên silicagel, tinh sạch bằng phương pháp sắc ký cột

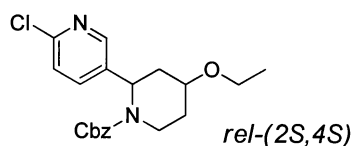
nhanh silicagel [heptan/(30% EtOAc trong CH₂Cl₂) = 1/0 đến 3/7] để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 451,1, 453.0 (M+H).

Chất trung gian 2-20-H; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



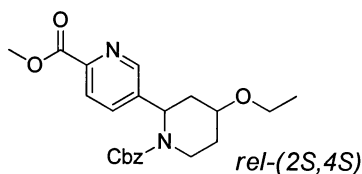
Khuấy dung dịch huyền phù của (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 4-(benzoyloxy)-2-(6-clopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-20-G, (9.02g, 20mmol) và K₂CO₃ (5g, 36,2mmol) trong MeOH(100ml) ở 60°C trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (CH₂Cl₂/MeOH = 93/7) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,23 - 8,26 (m, 1H), 7,59 (ddd, *J*=0,92, 2,66, 8,41 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 6H), 5,57 (br. d, *J*=4,90 Hz, 1H), 5,09 - 5,18 (m, 2H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 1H), 2,91 (d, *J*=4,65 Hz, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,43 - 2,50 (m, 1H), 1,69 - 1,85 (m, 2H), 1,31 - 1,43 (m, 1H).

Chất trung gian 2-20-I; (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-4-etoxy-piperidin-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-20-H, bằng cách sử dụng EtI thay thế cho MeI cách tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-2-A. MS (ESI+) *m/z* 375,1, 377,4 (M+H).

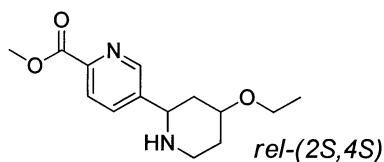
Chất trung gian 2-20-J; (±)-metyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)picolinat



Phun dung dịch của (±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-benzyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-4-etoxy-piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-20-I, (1,8g, 4,80mmol) và Et₃N (1,2ml, 8,66mmol) trong

MeOH(4ml) với khí CO trong 5min trong ống phản ứng. Thêm (*rac*)-BINAP (400mg, 0,642mmol) và PdCl₂ (100mg, 0,564mmol) vào hỗn hợp này, và ống này được ở trong trong môi trường khí CO. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 1 giờ. Vào hỗn hợp này thêm lượng bổ sung của (*rac*)-BINAP (400mg, 0,642mmol), sau đó là PdCl₂ (100mg, 0,564mmol). Viên The vial was filled with CO gas. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 55/45) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 399,2 (M+H).

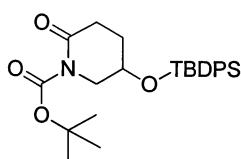
Chất trung gian 2-20; (±)-metyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-piperidin-2-yl)picolinat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-metyl 5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((benzyloxy)carbonyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)picolinat, chất trung gian 2-20-J, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-12. MS (ESI+) *m/z* 265,1 (M+H).

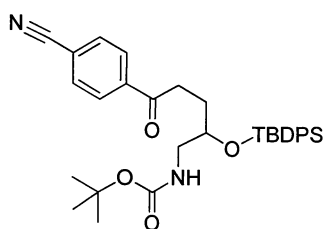
Chất trung gian 2-21:

Chất trung gian 2-21-A; (±)-*tert*-butyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidin-1-carboxylat



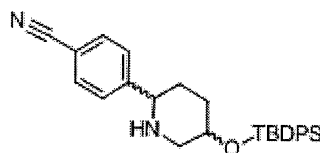
Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-5-hydroxypiperidin-2-on (CAS: 19365-07-2) bằng quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp chất trung gian 2-20-A và sau đó chất trung gian 2-20-B. MS (ESI+) *m/z* 454,3 (M+H).

Chất trung gian 2-21-B; (±)-*tert*-butyl (2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-cyano-phenyl)-5-oxopentyl)carbamate



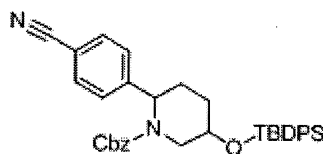
Thêm dung dịch 4-bromobenzonitril (4g, 21,98mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch gồm dung dịch phức *i*PrMgCl-LiCl trong THF (15ml, 19,50mmol) trong THF (15ml) ở -78°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Thêm hỗn hợp phản ứng trên vào dung dịch của (±)-*tert*-butyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-21-A, (6g, 13,23mmol) trong THF (25ml) ở -78°C trong 15 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, và sau đó ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng MeOH, sau đó là KHSO₄ chứa nước bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ chứa nước 5% và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Phần thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 557,4 (M+H).

Chất trung gian 2-21-C; (±)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)benzonitril (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

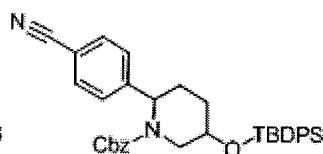


hỗn hợp chất đồng phân
không đối quang

Hợp chất tiêu đề này được tổng hợp từ (±)-*tert*-butyl (2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-xyanophenyl)-5-oxopentyl)carbamate, chất trung gian 2-21-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-20-D. MS (ESI+) *m/z* 441,1 (M+H).
Chất trung gian 2-21-D; (±)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1); và (±)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2).



chất đồng phân
không đối quang-1



chất đồng phân
không đối quang-2

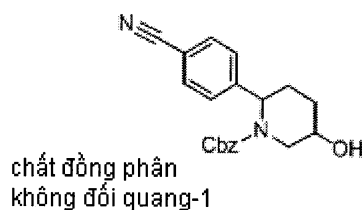
Thêm Et₃N (5ml, 36,1mmol), sau đó là Cbz-Cl (5ml, 35,0mmol) trong 0,25 giờ vào dung dịch của (±)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)benzonitril (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 2-21-C, (5,77g, 13mmol) trong CH₂Cl₂ (100ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2,5 giờ. Ngừng phản ứng

bằng NH_4OH 28%. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 87/13) để thu, theo thứ tự rửa giải tương ứng, ($\pm$)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1); và ($\pm$)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2).

(chất đồng phân không đối quang-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 - 7,70 (m, 6H), 7,20 - 7,45 (m, 13H), 5,58 (br. d, $J=2,00$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J=11,98$ Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 4,04 (br. d, $J=13,90$ Hz, 1H), 3,89 (br. s., 1H), 2,75 (dd, $J=1,47, 14,06$ Hz, 1H), 2,53 - 2,64 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 1,58 - 1,68 (m, 1H), 1,36 - 1,47 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

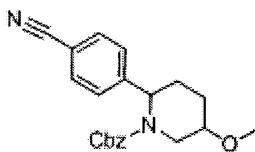
(chất đồng phân không đối quang-2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J=8,31$ Hz, 2H), 7,56 - 7,64 (m, 4H), 7,27 - 7,46 (m, 11H), 7,23 (br. s., 2H), 5,31 (br. d, $J=2,70$ Hz, 1H), 5,01 - 5,13 (m, 2H), 4,14 (br. d, $J=10,80$ Hz, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 1H), 2,61 (dd, $J=10,64, 12,84$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J=14,31$ Hz, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 1,30 - 1,43 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Chất trung gian 2-21-E; ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-benzyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 2-21-D, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-12-E. MS (ESI+) m/z 337,1 ($\text{M}+\text{H}$).

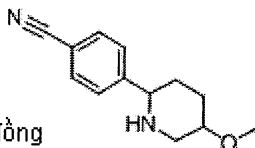
Chất trung gian 2-21-F; ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-5-metoxypiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1)



chất đồng phân không đối quang-1

Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 2-21-E, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-2-A. MS (ESI+) m/z 351,2 (M+H).

Chất trung gian 2-21; ($\pm$)-4-(5-metoxypiperidin-2-yl)benzonitril (chất đồng phân không đối quang-1)

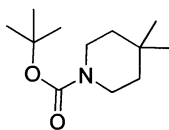


chất đồng
phân không
đối quang-1

Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-5-metoxypiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 2-21-F, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-12. MS (ESI+) m/z 217,1 (M+H).

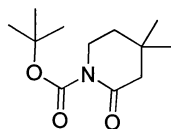
Chất trung gian 2-22:

Chất trung gian 2-22-A; *tert*-butyl 4,4-dimethylpiperidin-1-carboxylat



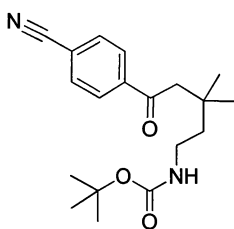
Thêm Et₃N (12ml, 87mmol) vào dung dịch 4,4-dimethylpiperidin hydroclorua (6g, 40,1mmol) và Boc₂O (12,77ml, 55,0mmol) trong CH₂Cl₂ (100ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Ngừng phản ứng bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng Et₂O. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng dung dịch HCl chứa nước nồng độ 1M, NaHCO₃ chứa nước 5%, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,33 - 3,40 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,26 - 1,33 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Chất trung gian 2-22-B; ($\pm$)-*tert*-butyl 4,4-dimethyl-2-oxopiperidin-1-carboxylat



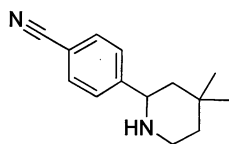
Thêm RuCl_3 (1g, 4,82mmol) vào dung dịch huyền phù *tert*-butyl 4,4-dimethylpiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-22-A, (8,5g, 40,0mmol) và NaIO_4 (13g, 60,8mmol) trong EtOAc (50ml)/ H_2O (100ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. Sau đó thêm một lượng bổ sung NaIO_4 (8g, 37,4mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc. Sau đó, lọc hỗn hợp này qua nút chứa Celite®, được tráng bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O , 1% chứa nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Hấp phụ phần thu được trên silicagel. Rửa qua silicagel này bằng Et_2O . Sau đó cô đặc phần lọc được để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 228,2 (M+H).

Chất trung gian 2-22-C; ($\pm$)-*tert*-butyl (5-(4-xyanophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxopentyl)carbammat



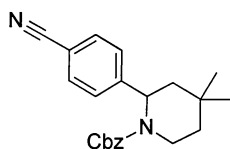
Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4,4-dimethyl-2-oxopiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-22-B, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-21-B. MS (ESI+) m/z 331,2 (M+H).

Chất trung gian 2-22-D; ($\pm$)-4-(4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzonitril



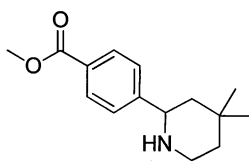
Tổng hợp cách tương tự hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl (5-(4-xyanophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxopentyl)carbammat, chất trung gian 2-22-C, bằng phương pháp sau đây mà được mô tả trong quy trình tổng hợp Chất trung gian 2-19-B, và sau đó chất trung gian 2-19-C. MS (ESI+) m/z 215,3 (M+H).

Chất trung gian 2-22-E; (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4,4-dimethylpiperidin-1-carboxylat



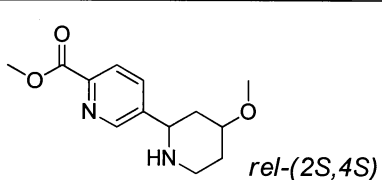
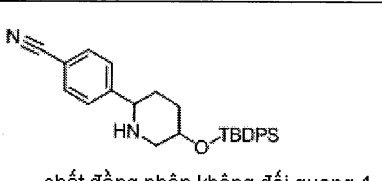
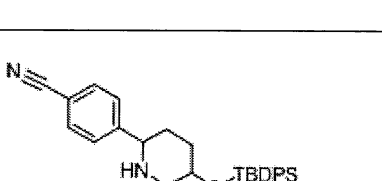
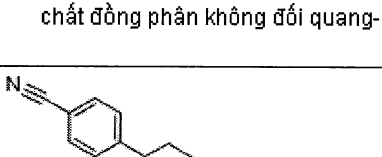
Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-4-(4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 2-22-D, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-20-E. MS (ESI+) m/z 349,1 (M+H).

Chất trung gian 2-22; (±)-metyl 4-(4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-benzyl 2-(4-xyanophenyl)-4,4-dimethylpiperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-22-E, bằng quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp chất trung gian 2-13-C, chất trung gian 2-13-D, và sau đó chất trung gian 2-13. MS (ESI+) m/z 248,1 (M+H).

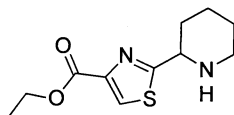
Các chất trung gian sau được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng các phương pháp giống như được mô tả trên đây.

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (m/z)
		Nguyên liệu khởi đầu	
2-23-1		(±)-metyl 5-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metoxypiperidin-2-yl) picolinat	(ESI+) 251,1 (M+H)
		Chất trung gian 2-20-H	
2-23-2	 chất đồng phân không đối quang-1	(±)-4-(5-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)benzonitril (chất đồng phân không đối quang-1)	(ESI+) 441.0 (M+H)
		chất đồng phân không đối quang-1 được mô tả là chất trung gian 2-21-D	
2-23-3	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)-4-(5-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)piperidin-2-yl)benzonitril (chất đồng phân không đối quang-2)	(ESI+) 441.0 (M+H)
		chất đồng phân không đối quang-2 được mô tả là chất trung gian 2-21-D	
2-23-4		(±)-4-(5-metoxypiperidin-2-yl)benzonitril (chất đồng phân không đối quang-2)	(ESI+) 217,1

		chất đồng phân không đối quang-2 được mô tả là chất trung gian 2-21-D	(M+H)
--	--	---	-------

Chất trung gian 2-24:

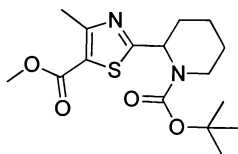
(±)-Etyl 2-(piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylat



Khuấy hỗn hợp của (±)-*tert*-butyl 2-carbamothioylpiperidin-1-carboxylat (CAS: 569348-09-0, 99mg, 0,405mmol) và bromoethylpyruvat (79mg, 0,405mmol) trong EtOH (3ml) ở nhiệt độ phòng trong bốn ngày. Cô đặc hỗn hợp này. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 241,3 (M+H).

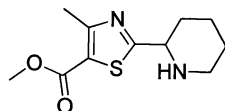
Chất trung gian 2-25:

Chất trung gian 2-25-A; (±)-metyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazol-5-carboxylat



Thêm methyl-2-cloaxetoaxetat (138mg, 0,918mmol) vào dung dịch của (±)-*tert*-butyl 2-carbamothioylpiperidin-1-carboxylat (187mg, 0,765mmol) trong EtOH (5ml) ở 50°C. Khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 16 giờ, và sau đó cô đặc. Sau đó pha loãng phần thu được bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp lớp EtOAc này bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 340,9 (M+H).

Chất trung gian 2-25; (±)-metyl 4-metyl-2-(piperidin-2-yl)thiazol-5-carboxylat

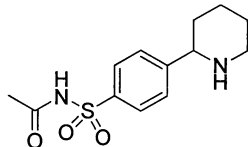


Thêm TFA vào dung dịch của (±)-metyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazol-5-carboxylat, chất trung gian 2-25-A, (115mg, 0,338mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml). Sau đó khuấy toàn bộ hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và sau đó rửa liên tiếp bằng chứa nước NaHCO₃,

nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 240,9 (M+H).

Chất trung gian 2-26:

(±)-*N*-((4-(piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)axetamit

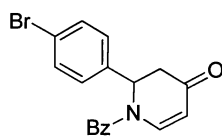


Thêm Et_3N (0,14ml, 0,97mmol), sau đó là Ac_2O (0,09ml, 0,97mmol) vào dung dịch hỗn hợp của (±)-*tert*-butyl 2-(3-sulfamoylphenyl)piperidin-1-carboxylat và (±)-*tert*-butyl 2-(4-sulfamoylphenyl)piperidin-1-carboxylat, chất trung gian 2-9-A, (0,11g, 0,25mmol) trong CH_2Cl_2 (3ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này trong 20 min. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 và NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Phần thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm TFA (0,25ml, 3,2mmol) vào dung dịch tạo thành trong CH_2Cl_2 (3ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng muối TFA, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 283,1 (M+H).

Chất trung gian 2-27:

Chất trung gian 2-27-A; (±)-1-benzoyl-2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on

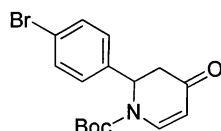


Thêm iot (50mg) vào dung dịch huyền phù (1,2g, 50mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ phòng, và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 5 min. Sau đó thêm từng phần 1,4-bibromobenzen (11,8g, 50mmol) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng để tạo ra 4-bromophenylmagie bromua trong THF.

Thêm benzoyl clorua (1,6ml, 13,9mmol), sau đó là trimetylsilyl triflometansulfonat (3,06g, 13,8mmol) vào dung dịch 4-metoxypyridin (1,52g, 13,9mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và sau đó làm lạnh đến -78°C. Sau đó thêm 4-bromophenylmagie bromua trong

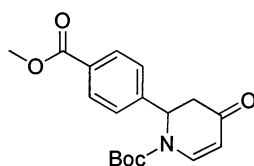
THF vào hỗn hợp này ở -78°C , và sau đó khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau đó làm ngừng hỗn hợp này bằng dung dịch HCl nồng độ 2M (50ml). Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 4/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 357,8 (M+H).

Chất trung gian 2-27-B; ($\pm$)-*tert*-butyl 2-(4-bromophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat



Khuấy hỗn hợp Chất trung gian 2-27-A (700mg, 1,97mmol) và 25% NaOMe trong MeOH(5ml) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó pha loãng bằng H_2O . Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó làm khô pha hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Thêm Boc_2O (955mg, 4,38mmol) và Et_3N (0,5ml, 3,28mmol), sau đó là DMAP (130mg, 1,06mmol) vào phần thu được trong THF (8ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 7/3) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 294,9 (M-*t*Bu) $^{+}$.

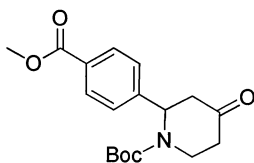
Chất trung gian 2-27-C; ($\pm$)-*tert*-butyl 2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat



Khuấy hỗn hợp chất trung gian 2-27-B (7,8g, 22,2mmol), iPr_2NEt (10ml, 57,4mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,2g, mmol, 5,34mmol), và dppp (4,2g, 10,2mmol) trong DMSO/MeOH (60ml/60ml) ở 80°C trong 16 giờ trong môi trường khí CO (100psi). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O . Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó cô đặc lớp hữu cơ. Thêm Boc_2O (8g, 36,7mmol) trong THF (10ml), sau đó là lượng có tác dụng xúc tác của DMAP vào phần thu được và Et_3N (10ml, 71mmol) trong THF (50ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó cô đặc. Tinh sạch hỗn hợp tạo thành bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến

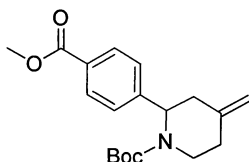
4/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI-) m/z 331,0 (M-H), (ESI+) m/z 231,95 (M-Boc)⁺.

Chất trung gian 2-27-D; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat



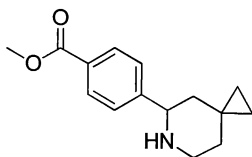
Khuấy hỗn hợp chất trung gian 2-27-C (4,5g, 13,6mmol) và Pd/C (10%, 800mg) trong MeOH(25ml) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H₂ (40psi) trong 2 giờ. Thay thế khí H₂ bằng N₂, và sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua nút chứa Celite®, được tráng bằng MeOH. Sau đó cô đặc phần lọc được. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 3/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI-) m/z 333,1 (M-H).

Chất trung gian 2-27-E; (±)-*tert*-butyl 2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4-metylenpiperidin-1-carboxylat



Thêm KO^tBu (153Mg, 1,36mmol) vào dung dịch huyền phù methyltriphenylphosphoni bromua (480mg, 1,34mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Sau đó thêm dung dịch Chất trung gian 2-27-D (300mg, 0,90mmol) trong THF (5ml) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, và sau đó làm ngừng bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó sấy pha hữu cơ qua Na₂SO₄, lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 9/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,4Hz, 2H), 5,53 (brd, J=3,8 Hz, 1H), 4,83 (br. s, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,61-2,87 (m, 3H), 2,16-2,38 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

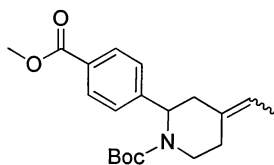
Chất trung gian 2-27; (±)-metyl 4-(6-azaspiro[2,5]octan-5-yl)benzoat



Thêm diiodometan (1,1ml, 13,8mmol) vào dung dịch diethyl kẽm (1M trong hexan, 14mmol) trong CH_2Cl_2 (30ml) ở nhiệt độ -40°C . Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Sau đó thêm dung dịch Chất trung gian 2-27-E (1,52g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó làm ngừng hỗn hợp bằng H_2O /nước muối. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó sấy pha hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 1/4) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 246,0 (M+H).

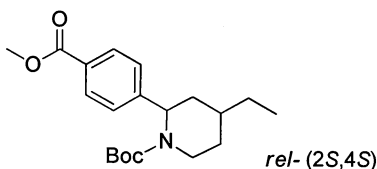
Chất trung gian 2-28:

Chất trung gian 2-28-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 4-etyliden-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ Chất trung gian 2-27-D (220mg, 0,66mmol) và ethyl triphenylphosphoni bromua (344mg, 0,92mmol) tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-27-E. MS (ESI+) m/z 246,0 (M-*t*Bu).

Chất trung gian 2-28-B; ($\pm$)-*rel*-(2*S*,4*S*)-*tert*-butyl 4-etyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat

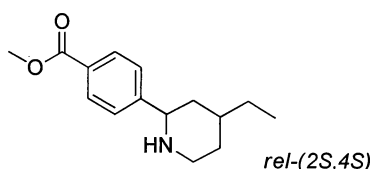


Khuấy hỗn hợp chất trung gian 2-28-A (110mg, 0,3mmol) và Pd/C (10%, 30mg) trong MeOH(2ml) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 (50 psi) trong thời gian 5 giờ. Thay thế khí H_2 bằng N_2 , và sau đó loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua nút chứa Celite®, được tráng bằng MeOH. Sau đó cô đặc phần lọc được. Tinh sạch phần thu được

bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 3/1) để thu được hợp chất tiêu đề này.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 5,49 (brs, 1H), 4,03-4,22 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,68-2,83 (m, 1H), 2,34 (br, d, $J=14$ Hz, 1H), 1,52-1,69 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,0-1,34 (m, 3H), 0,88 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

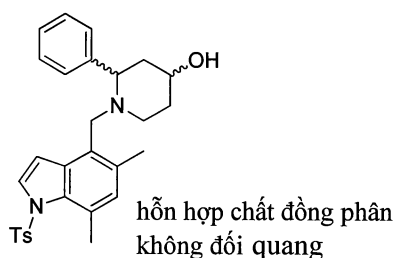
Chất trung gian 2-28; ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethylpiperidin-2-yl)benzoat



Thêm dung dịch HCl nồng độ 4M trong dioxan (2ml) vào dung dịch Chất trung gian 2-28-B (40mg, 0,115mmol) trong $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1ml/1ml) ở 0°C . Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau đó cô đặc một phần hỗn hợp này. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng H_2O . Sau đó bazơ hóa hỗn hợp này bằng NaHCO_3 (pH~8). Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Sấy pha hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,97 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,94 (dd, $J=3$ Hz, $J'=7,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,84-2,97 (m, 2H), 1,50-1,89 (m, 7H), 0,96 (t, $J=8,0$ Hz, 3H).

Chất trung gian 3-1:

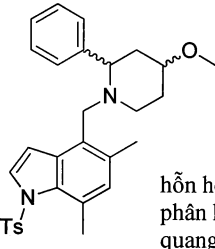
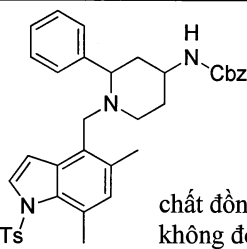
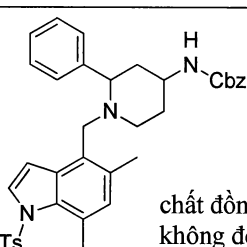
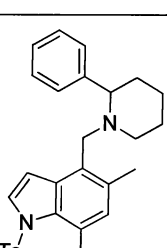
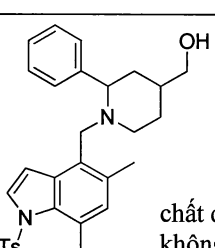
($\pm$)-1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

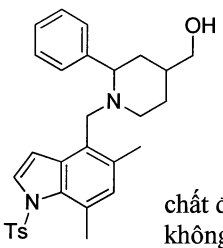
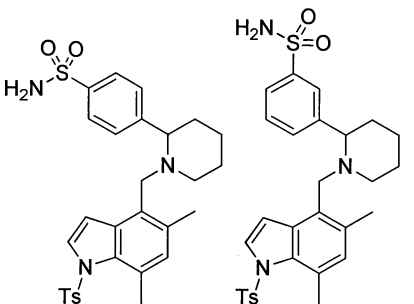
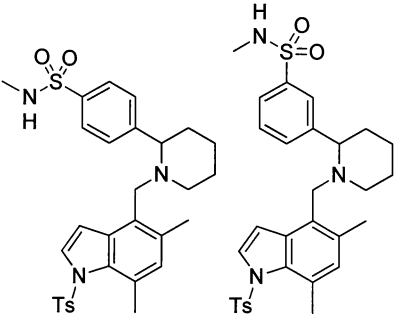
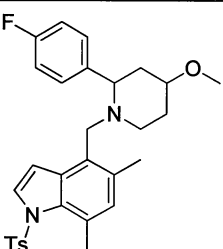
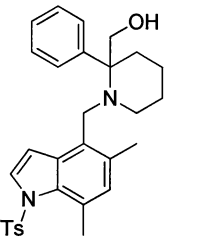
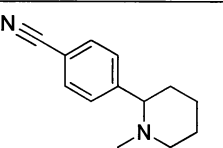


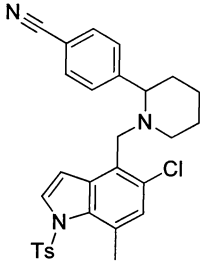
Thêm K_2CO_3 (350mg, 2,53mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-2-phenylpiperidin-4-ol (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 2-1, (154mg, 0,72mmol) trong DMSO (2ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này trong 10 min. Sau đó thêm 4-(clometyl)-5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol, chất trung gian 1-6, (170mg, 0,489mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, và sau đó rót vào H_2O . Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa liên

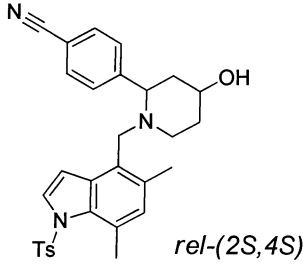
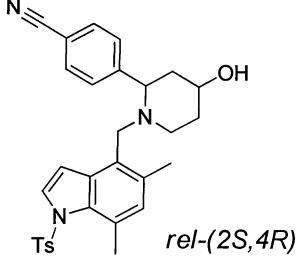
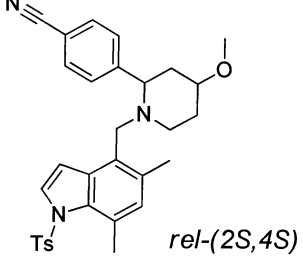
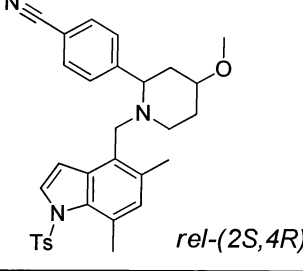
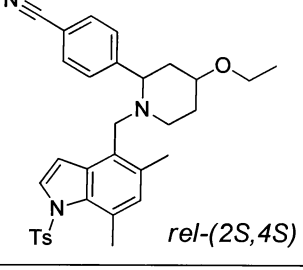
tiếp pha hữu cơ bằng H₂O (hai lần) và nước muối, làm khô qua K₂CO₃, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc =75/25) để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 489,4 (M+H).

Các chất trung gian sau được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng các phương pháp giống như được mô tả trên đây.

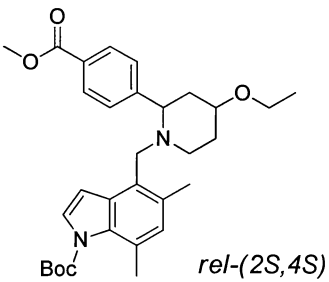
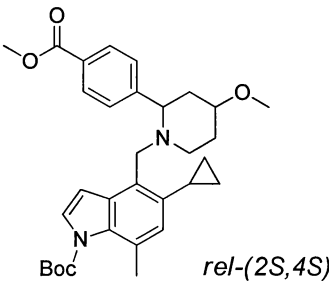
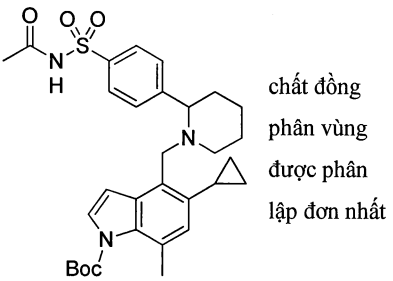
Chất trung gian	cấu trúc	tên hóa học	MS (<i>m/z</i>)
		Nguyên liệu khởi đầu	
3-2-1	 hỗn hợp chất đồng phân không đối quang	(±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)	(ESI+) 503,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-2	
3-2-2	 chất đồng phân không đối quang-1	(±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-1)	(ESI+) 622,6 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-5	
3-2-3	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-2)	(ESI+) 622,6 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-6	
3-2-4		(±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol	(ESI+) 473,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và 2-phenylpiperidin	
3-2-5	 chất đồng phân không đối quang-1	(±)-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)methanol (chất đồng phân không đối quang-1)	(ESI+) 503,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-7	

3-2-6	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-2)	(ESI+) 503,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-8	
3-2-7	 (hỗn hợp chất đồng phân vùng)	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamit và (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzenesulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân vùng)	(ESI+) 552,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-9	
3-2-8	 (hỗn hợp chất đồng phân vùng)	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)- <i>N</i> -methylbenzenesulfonamit và (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)- <i>N</i> -methylbenzenesulfonamit	(ESI+) 566,6 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-10	
3-2-9		(±)-4-((2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol	(ESI+) 521,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-11	
3-2-10		(±)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)metanol	(ESI+) 503,3 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và (2-phenylpiperidin-2-yl)metanol (CAS: 161499-35-0)	
3-2-11		(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 498,5 (M+H)

		Chất trung gian 1-6 và 4-(piperidin-2-yl)benzonitril HCl (CAS: 1203685-85-1)	
3-2-12		(±)-4-(1-((-5-clo-7-metyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 518,4, 520,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-9 và 4-(piperidin-2-yl)benzonitril HCl	

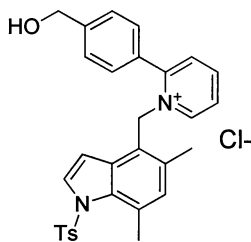
3-2-13	 $rel-(2S,4S)$	(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 514,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-15-1	
3-2-14	 $rel-(2S,4R)$	(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 514,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-15-2	
3-2-15	 $rel-(2S,4S)$	(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 528,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-15-3	
3-2-16	 $rel-(2S,4R)$	(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 528,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-15-4	
3-2-17	 $rel-(2S,4S)$	(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzonitril	(ESI+) 542,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-15-5	

3-2-18		(±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol	(ESI+) 551,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-6 và Chất trung gian 2-19	
3-2-19		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-((4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 503,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và (<i>S</i>)-metyl 4-(piperidin-2-yl)benzoat HCl (CAS: 1391547-09-3)	
3-2-20		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 489,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và metyl 4-(pyrrolidin-2-yl)benzoat (CAS: 908334-13-4)	
3-2-21		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-((2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 504,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và (<i>S</i>)-metyl 5-(2-piperidyl)pyridin-2-carboxylat (CAS: 1213606-12-2)	
3-2-22		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-((2-(3-flo-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 521,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và (<i>S</i>)-metyl 2-flo-4-(piperidin-2-yl)benzoat (CAS: 1336571-41-5)	
3-2-23		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-((2-(2-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 533,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và (<i>S</i>)-metyl 6-(2-piperidyl)pyridin-3-carboxylat (CAS: 1269996-93-1)	

3-2-24	 $rel-(2S,4S)$	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-etoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 521,6 (M+H)
		Chất trung gian 1-7 và Chất trung gian 2-13b	
3-2-25	 $rel-(2S,4S)$	(±)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-metoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 533,6 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và Chất trung gian 2-12	
3-2-26	 $rel-(2S,4S)$ chất đồng phân vùng được phân lập đơn nhất	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(4-(<i>N</i> -axetylsulfamoyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 566,3 (M+H)
		Chất trung gian 1-8 và Chất trung gian 2-26	

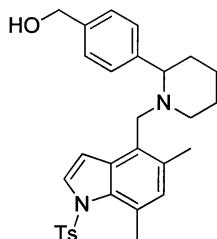
Chất trung gian 3-3:

Chất trung gian 3-3-A; 1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-(4-(hydroxymetyl)phenyl)pyridin-1-yl clorua



Thêm 4-(clometyl)-5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol, chất trung gian 1-6, (100mg, 0,287mmol) vào dung dịch (4-(pyridin-2-yl)phenyl)metanol (CAS: 98061-39-3, 70mg, 0,378mmol) trong CH₃CN (0,5ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 23 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng để thu hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 497,5 (M)⁺.

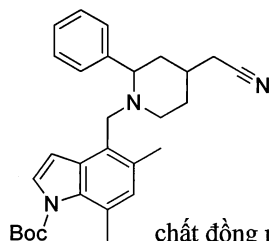
Chất trung gian 3-3; ($\pm$)-(4-(1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol



Khuấy hỗn hợp 1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-pyridin-1-yl clorua, chất trung gian 3-3-A, và PtO_2 (20mg, 0,088mmol) trong MeOH(2ml) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí H_2 trong khoảng 4h. Thay thế khí H_2 bằng N_2 . Sau đó, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua nút chứa Celite[®], được tráng bằng MeOH. Sau đó cô đặc phần lọc được, tinh sạch bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 4/1 đến 1/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 503,5 (M+H).

Chất trung gian 4-1:

($\pm$)-*tert*-butyl 4-((4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1)

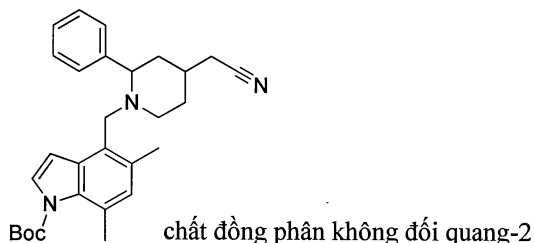


chất đồng phân không đối quang-1

Thêm *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-5, (55mg, 0,201mmol) vào hỗn hợp của ($\pm$)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 2-3, (46,7mg, 0,233mmol) và $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1ml, 3,38mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (khoảng 2ml). Sau đó rót từng giọt hỗn hợp này vào dung dịch huyền phù NaBH_4 (500mg, 13,22mmol) trong MeOH(20ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 , và thêm Celite[®] và H_2O . Lọc hỗn hợp qua nút chứa Celite[®], được tráng bằng CH_2Cl_2 . Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề này mà không cần tinh chế thêm MS (ESI+) m/z 458,5 (M+H).

Chất trung gian 4-2:

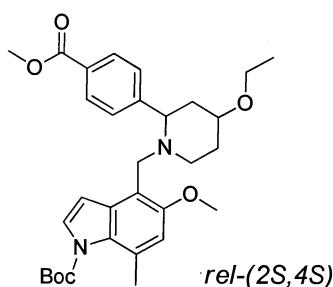
(±)-*tert*-butyl 4-((4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-2-(2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 2-4, và *tert*-butyl 4-formyl-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-5, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 4-2. MS (ESI+) m/z 458,5 (M+H).

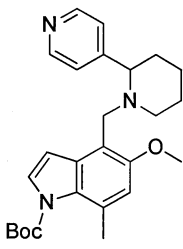
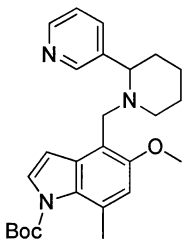
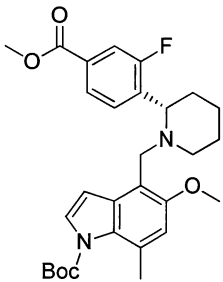
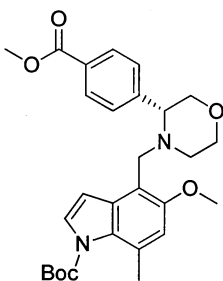
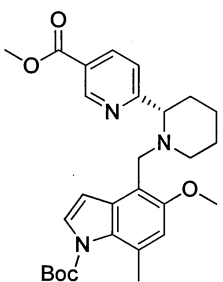
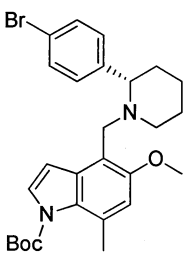
Chất trung gian 4-3:

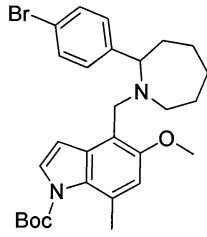
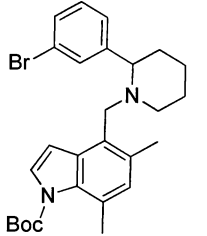
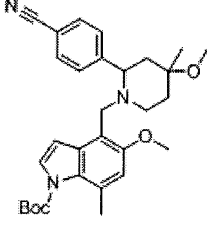
(±)-*tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-etoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat

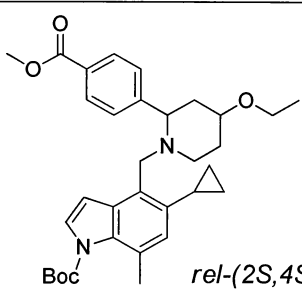
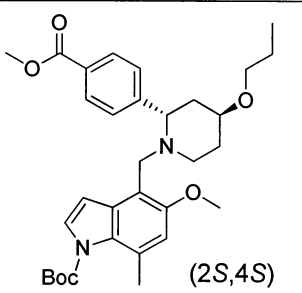
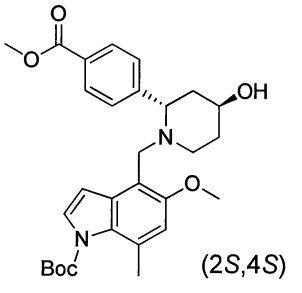
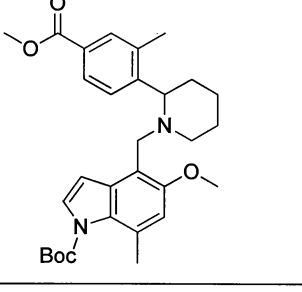
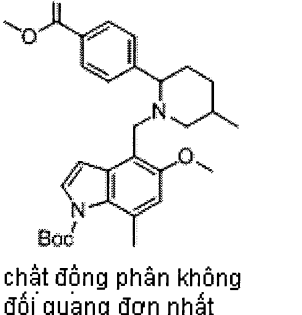
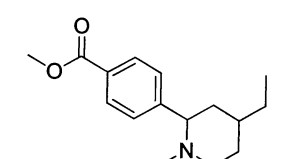


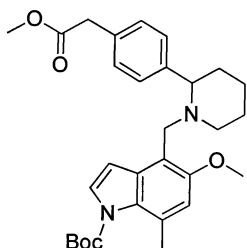
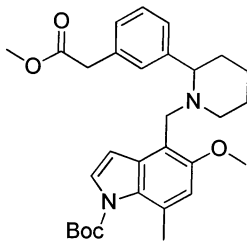
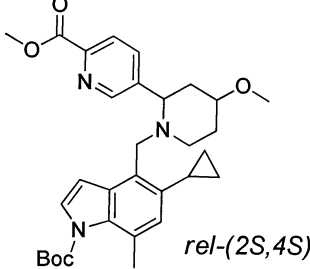
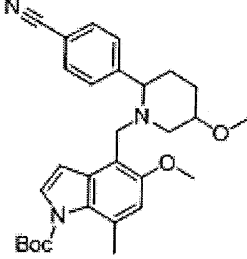
Thêm NaBH(OAc)₃ (3g, 14,15mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (1,5g, 5,18mmol) và (±)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 2-13b, (1,185g, 4,5mmol) trong DCE (20ml). Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO₃ chứa nước 5%, H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trong phản ứng kế tiếp mà không yêu cầu tinh chế thêm. MS (ESI+) m/z 537,4 (M+1).

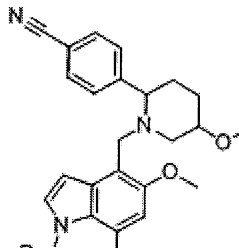
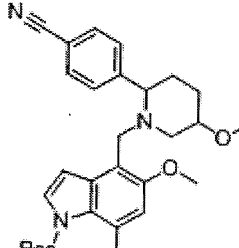
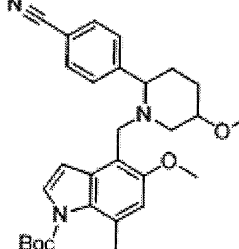
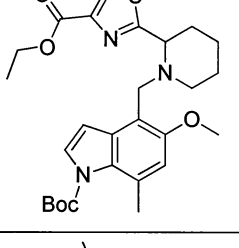
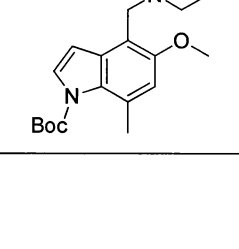
Các chất trung gian sau được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng các phương pháp giống như được mô tả trên đây.

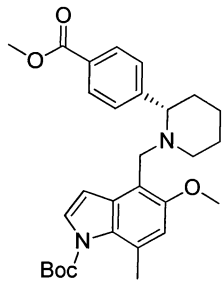
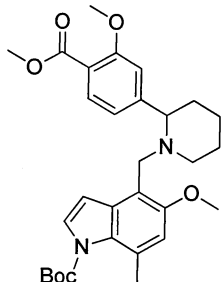
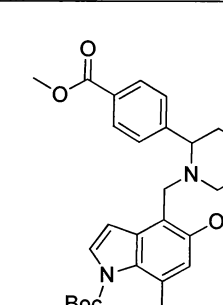
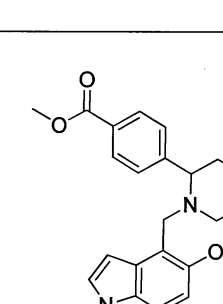
Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (<i>m/z</i>)
		Nguyên liệu khởi đầu	
4-4-1		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI) 436,1 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (±)-2-(4-pyridinyl)piperidin (CAS: 143924-51-0)	
4-4-2		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-7-methyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI) 436,1 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (±)-2-(3-pyridinyl)piperidin (CAS: 13078-04-1)	
4-4-3		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(2-fluorophenyl)-2-methoxy-1-oxoethyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI) 511,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (<i>S</i>)-methyl 4-((2-piperidyl))-3-flobenzoat (CAS: 1213320-08-1)	
4-4-4		(<i>R</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((3-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)morpholino)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 495,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (<i>R</i>)-methyl 4-(morpholin-3-yl)benzoat (CAS: 1213450-66-8)	
4-4-5		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 495,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (<i>S</i>)-methyl 6-(2-piperidyl)pyridin-3-carboxylat (CAS: 1269996-93-1)	
4-4-6		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(4-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 513,2, 515,1 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (<i>S</i>)-2-(4-bromophenyl)piperidin	

4-4-7		(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(4-bromophenyl)azepan-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 527,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và 2-(4-bromophenyl)azepan (CAS: 383129-24-6)	
4-4-8		(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(3-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 497,0 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và 2-(3-bromophenyl)piperidin (CAS: 383128-74-3)	
4-4-9	 chất đồng phân không đối quang-1	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(4-xyanophenyl)-4-methoxy-4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-5-methoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 504,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-14	

4-4-10	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	(±)- <i>tert</i> -butyl 5-(cyclopropylmethyl)-4-((<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-ethoxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 547,3 (M+H)
		Chất trung gian 1-2 và Chất trung gian 2-13b	
4-4-11	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)	<i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-propoxypiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 551,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-15-6	
4-4-12	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)	<i>tert</i> -butyl 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-hydroxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 509,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-15-7	
4-4-13	 Boc	(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 507,2 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-18-1	
4-4-14	 chất đồng phân không đối quang đơn nhất	(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)	(APCI+) 507,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-18-2	
4-4-15		(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-ethyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 521,4 (M+H)

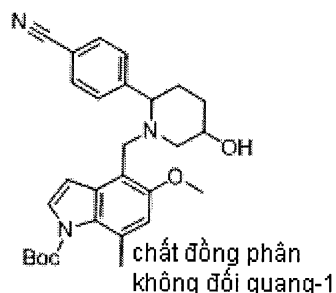
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-18-3	
4-4-16		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 507,3 (M+1)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-18-4	
4-4-17		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 507,2 (M+1)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-18-5	
4-4-18		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-xyclopropyl-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-methoxy-2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 534,3 (M+1)
		Chất trung gian 1-2 và Chất trung gian 2-23-1	
4-4-19	 chất đồng phân không đối quang-1	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(4-xyanophenyl)-5-metoxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1)	(ESI+) 490,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-21	

4-4-20	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((2-(4-xyanophenyl)-5-metoxypiperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)	(ESI+) 490,0 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-23-4	
4-4-21	 chất đồng phân không đối quang-1	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-(((5-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1)	(ESI+) 714,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-23-2	
4-4-22	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)- <i>tert</i> -butyl 4-(((5-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-xyanophenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)	(ESI+) 714,4 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-23-3	
4-4-23	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)-ethyl 2-(1-((1(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylat	(ESI+) 514,1 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-24	
4-4-24	 chất đồng phân không đối quang-2	(±)-metyl 2-(1-((1(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-4-metylthiazol-5-carboxylat	(ESI+) 514,1 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-25	

4-4-25		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 493,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và (<i>S</i>)-metyl 4-(piperidin-2-yl)benzoat (CAS: 1213455-84-5)	
4-4-26		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((2-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(ESI+) 523,3 (M+1)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-17	
4-4-27		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-methoxy-4-((5-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)methyl)-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 519,1 (M+1)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-27	
4-4-28		(±)- <i>tert</i> -butyl 4-((<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-etyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	(APCI+) 521,1 (M+1)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-28	

Chất trung gian 4-5:

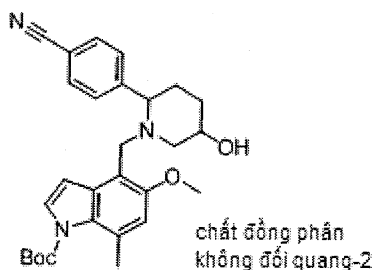
(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyano-phenyl)-5-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*tert*-butyl 4-((5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyano-phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 4-4-21 (chất đồng phân không đối quang-1), tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-12-E. MS (ESI+) m/z 476,4 (M+H).

Chất trung gian 4-6:

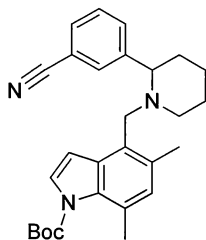
(±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-cyano-phenyl)-5-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*tert*-butyl 4-((5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-cyano-phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 4-4-22 (chất đồng phân không đối quang-2), cách tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 2-12-E. MS (ESI+) m/z 476,3 (M+H).

Chất trung gian 4-7:

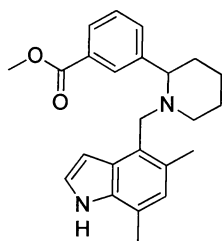
(±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-xyanophenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (50mg, 0,043mmol) vào dung dịch của (±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-bromophenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-4-8, (200mg, 0,402mmol) và kẽm xyanua (10,16mg, 0,087mmol) trong DMF (1,5ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 6 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O (hai lần), và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (APCI+) m/z 444,1 (M+H).

Chất trung gian 4-8:

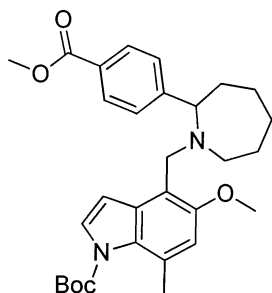
(±)-metyl 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat



Thêm 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (192mg, 0,466mmol) vào dung dịch của (±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-bromophenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-4-8, (580mg, 1,166mmol), Et_3N (1ml, 7,21mmol), và Pd(OAc)_2 (52,4mg, 0,233mmol) trong DMSO (18ml)/MeOH (18ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong môi trường cacbon monoxit (100 psi) trong khoảng 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng H_2O (hai lần) và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (APCI+) m/z 377,1 (M+H).

Chất trung gian 4-9:

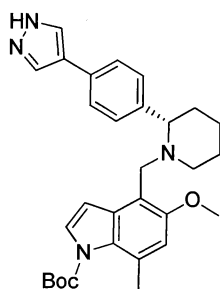
(±)-*tert*-butyl 5-metoxý-4-((2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)azepan-1-yl)metyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-bromophenyl)azepan-1-yl)metyl)-5-metoxý-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-4-7, tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 4-8. MS (APCI+) m/z 507,2 (M+1).

Chất trung gian 4-10:

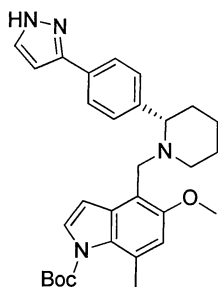
(*S*)-*tert*-butyl 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxý-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0,026mmol) vào dung dịch huyền phù (*S*)-*tert*-butyl 4-((2-(4-bromophenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxý-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-4-6 (153mg, 0,298mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (89mg, 0,46mmol), và K₂CO₃ (124mg, 0,9mmol) trong dioxan (8ml)/H₂O (2ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong khoảng 16 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng xuống đến nhiệt độ phòng, và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO₃ chứa nước 5%, H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 1/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 501,3 (M+H).

Chất trung gian 4-11:

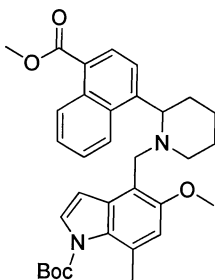
(*S*)-*tert*-butyl 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (*S*)-*tert*-butyl 4-((2-(4-bromophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-4-6, và 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol cách tương tự với quy trình điều chế chất trung gian 4-10. MS (ESI+) m/z 501,3 (M+H).

Chất trung gian 4-12:

(±)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((2-(4-(methoxycarbonyl)naphtalen-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat

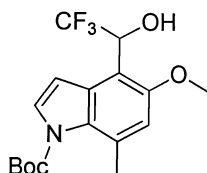


Thêm xyanuric clorua (63mg, 0,344mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-10, (50mg, 0,172mmol) trong DMSO (1ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó làm ngừng bằng H₂O. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và sau đó cô đặc. Hòa tan phần thu được trong DMF (3ml). Thêm muối HCl của (±)-methyl 4-(piperidin-2-yl)-1-naphtoat, chất trung gian 2-18-6, (79mg, 0,26mmol) và *i*Pr₂NEt (0,13ml, 0,777mmol), sau đó là kali iodua (21,6mg, 0,13mmol) vào dung dịch DMF này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh

silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 8/2) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (APCI+) m/z 543,2 (M+H).

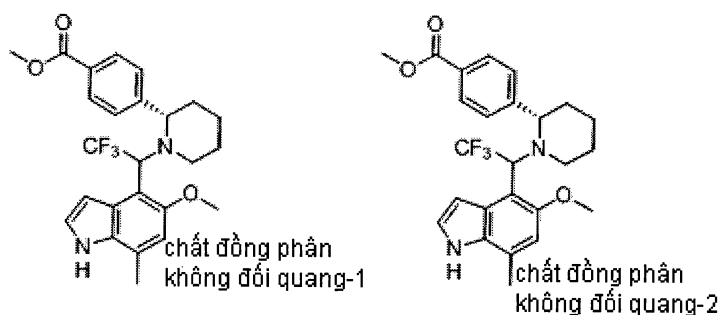
Chất trung gian 4-13 và chất trung gian 4-14:

Chất trung gian 4-13-A; ($\pm$)-*tert*-butyl 5-metoxi-7-metyl-4-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm TBAF (1M trong THF, 92ul, 0,09mmol) ở -20°C vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (1,34g, 4,6mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (900mg, 4,88mmol) trong THF (10ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 8/2) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 5,30 - 5,46 (m, 1H), 4,63 (br. d, $J=5,4$ Hz, 1H), 3,93 (br. s., 3H), 2,63 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Chất trung gian 4-13; metyl 4-(2*S*)-(1-(2,2,2-triflo-1-(5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)etyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân không đối quang-1): và Chất trung gian 4-14; metyl 4-(2*S*)-(1-(2,2,2-triflo-1-(5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)etyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân không đối quang-2):

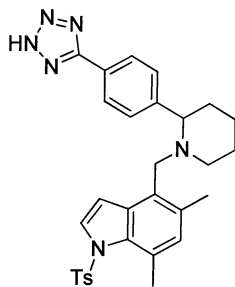


Thêm Et_3N (162ul, 1,169mmol), sau đó là MsCl (91ul, 1,169mmol) vào dung dịch của ($\pm$)-*tert*-butyl 5-metoxi-7-metyl-4-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-13-A, (350mg, 0,974mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) ở 0°C . Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO_3 chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Thêm Et_3N (1ml, 7,21mmol), sau đó là

metyl (*S*)-4-(piperidin-2-yl)benzoat (125mg, 0,487mmol) vào dung dịch phần thu được trong CH₃CN (5ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 130°C trong 16 giờ trong ống được hàn kín. Cô đặc hỗn hợp phản ứng. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (pha tĩnh; XbridgeTM C-18: pha động; 0,05% TFA trong H₂O/CH₃CN: gradien; 5% đến 90% B trong 40 phút) để thu, theo thứ tự rửa giải tương ứng, *tert*-butyl 5-metoxi-7-metyl-4-(2,2,2-triflo-1-((*S*)-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)etyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1, *t_r* = 23,8 phút) as Chất trung gian 4-13, MS (APCI-) *m/z* 459,16 (M-H); và *tert*-butyl 5-metoxi-7-metyl-4-(2,2,2-triflo-1-((*S*)-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)etyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2, *t_r* = 26,1 phút) là Chất trung gian 4-14, MS (APCI-) *m/z* 459,15 (M-H).

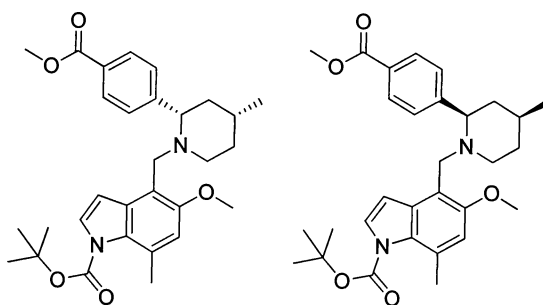
Chất trung gian 4-15:

(±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol



Khuấy hỗn hợp của (±)-4-(1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-11, (80mg, 0,161mmol), natri azua (15,68mg, 0,241mmol), và triethylamin hydroclorua (33,2mg, 0,241mmol) trong clobenzen (2ml) ở 110°C trong 1 giờ, và sau đó ở 130°C trong 5 giờ. Thêm lượng bổ sung natri azua (29mg) và triethylamin hydroclorua (63mg) ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 130°C trong 3 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng H₂O, và sau đó axit hóa bằng 1ml AcOH. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc. Sau đó làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(5% MeOH trong EtOAc = 1/0 đến 0/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 541,5 (M+H).

Chất trung gian 5-1:



Chất trung gian 5-1a; ($\pm$)-*tert*-butyl 5-methoxy-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat

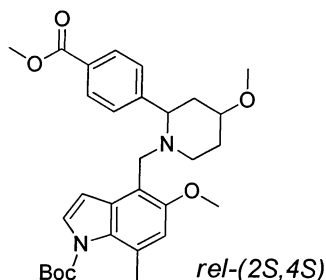
Thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3g, 14,15mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (1,8g, 6,22mmol) và ($\pm$)-methyl 4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 2-16, (1,2g, 5,14mmol) trong DCE (15ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO_3 chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 91/1) để thu được hợp chất tiêu đề này. (ESI+) m/z 507,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Chất trung gian 5-1b; *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat và *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat:

Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của Chất trung gian 5-1a bằng SFC không đối xứng sử dụng cột CHIRALPAK[®] IA với 20% *i*PrOH trong CO_2 để thu được *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (đỉnh-1, t_r = 4,1 phút) và *tert*-butyl 5-methoxy-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat (đỉnh-2, t_r = 5,8 phút).

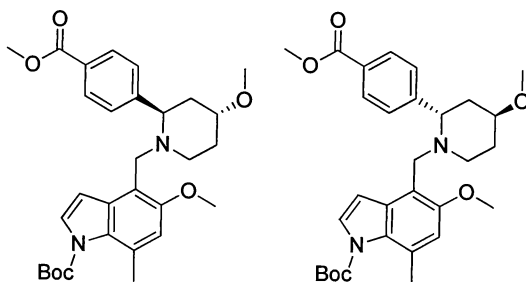
Chất trung gian 5-2:

Chất trung gian 5-2a; ($\pm$)-*tert*-butyl 5-metoxy-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-metoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat



Thêm $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (400mg, 1,887mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (120mg, 0,415mmol) và ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 2-12, (100mg, 0,401mmol) trong DCE (2ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 . Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO_3 chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel được chức năng hóa aminopropyl (heptan/ EtOAc = 94/6) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 523,4 ($\text{M}+\text{H}$).

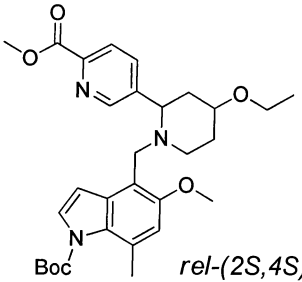
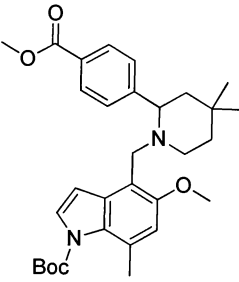
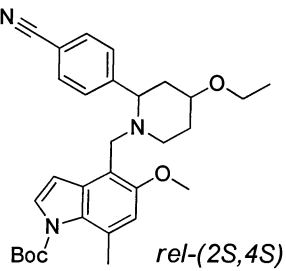
Chất trung gian 5-2b; *tert*-butyl 5-metoxy-4-((2*R*,4*R*)-(4-metoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat: và *tert*-butyl 5-metoxy-4-((2*S*,4*S*)-(4-metoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat:



Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của chất trung gian 5-2a bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK® với 15% (NH_4OH 5mM trong MeOH) trong CO_2 để thu được *tert*-butyl 5-metoxy-4-((2*R*,4*R*)-(4-metoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (đỉnh-1, t_r = 2,8 phút) và *tert*-butyl 5-metoxy-4-((2*S*,4*S*)-(4-metoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (đỉnh-2, t_r = 3,2 phút).

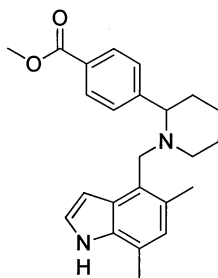
(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (đỉnh-2, t_r = 5,5 phút).

Các hợp chất sau điều chế từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng các phương pháp tương tự được mô tả trên đây:

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (<i>m/z</i>)
		Nguyên liệu khởi đầu	
	Điều kiện để phân tách chất đồng phân đối ảnh		
5-3-1a		(±)- <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-etoxy-2-(6-(metoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	ESI+ 538,0 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-20	
5-3-1b	Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của Chất trung gian 5-3-1a bằng SFC không đối xứng sử dụng cột (R,R) Whelk-O [®] 1 với MeOH 40% trong CO ₂ để thu được <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-etoxy-2-(6-(metoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 4,9 phút) và <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-etoxy-2-(6-(metoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 6,0 phút).		
5-3-2a		(±)- <i>tert</i> -butyl 5-metoxy-4-((2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4,4-dimetyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	ESI+ 521,3 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-22	
5-3-2b	Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của Chất trung gian 5-3-2a SFC không đối xứng sử dụng cột CHIRALPAK [®] AD với 20% (NH ₄ OH nồng độ 5mM trong MeOH) trong CO ₂ để thu được <i>tert</i> -butyl 5-metoxy-4-((2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4,4-dimetyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 2,4 phút) và <i>tert</i> -butyl 5-metoxy-4-((2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4,4-dimetyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 4,4 phút).		
5-3-3a		(±)- <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat	ESI+ 504,5 (M+H)
		Chất trung gian 1-3 và Chất trung gian 2-13b	

5-3-3b	Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của Chất trung gian 5-3-3a bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK® với 20% (NH ₄ OH 10mM trong MeOH) trong CO ₂ để thu được <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat) chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 1,7 phút) và <i>tert</i> -butyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 3,4 phút).
--------	---

Chất trung gian 6-1:



Chất trung gian 6-1a; (±)-metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat

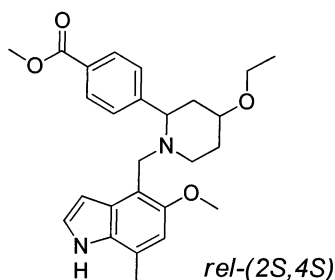
Khuấy hỗn hợp của (±)-4-(1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-11, (550mg, 1,105mmol) và KOH (500mg, 8,91mmol) trong EtOH (8ml) ở 130°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 2,5 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng axit xitric chứa nước bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂/TFE (khoảng 9/1) hai lần. Sau đó làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Hòa tan phần thu được trong toluen/MeOH (50ml/15ml). Thêm trimetylsilyldiazometan Et₂O (2M, 5ml, 10mmol) vào hỗn hợp này ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1,5 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng axit axetic. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO₃ chứa nước 5% hai lần, H₂O, và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan/EtOAc = 76/24) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) *m/z* 377,5 (M+H).

Chất trung gian 6-1b;

Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của (±)-metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 6-1a, bằng SFC không đối xứng sử dụng cột CHIRALCEL® OJ-H với 30% (0,2% DEA trong MeOH) trong CO₂ để thu được metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, *t_r* = 2,6 phút) và metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, *t_r* = 4,1 phút).

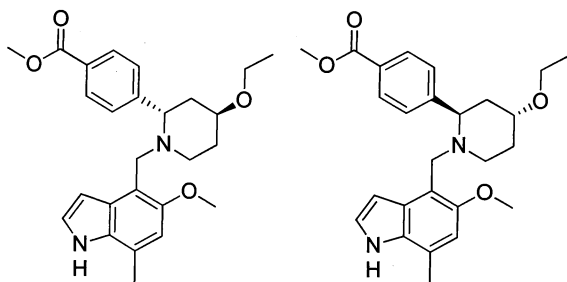
Chất trung gian 6-2:

Chất trung gian 6-2a; ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat



Khuấy hỗn hợp của ($\pm$)-*tert*-butyl 4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-3, (310mg, 0,578mmol) trong MeOH(15ml) và K_2CO_3 (639mg, 4,62mmol) trong 3 giờ trong môi trường điều kiện hồi lưu, và sau đó cô đặc. Sau đó pha loãng phần thu được bằng axit xitric chứa nước bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc. Sau đó làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Thêm từng giọt trimethylsilyldiazometan (2M trong Et_2O , 2ml, 2mmol) vào phần thu được trong toluen (15ml) và MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,25 giờ. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng AcOH ở 0°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ chứa nước 5%. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc. Cô đặc lớp hữu cơ kết hợp. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 1/0 đến 1/7) để thu được hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 437,5 (M+H).

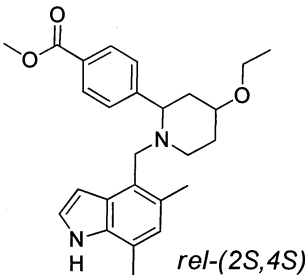
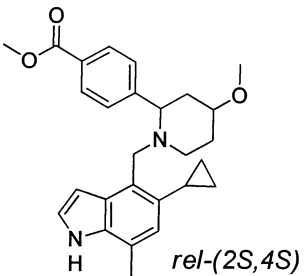
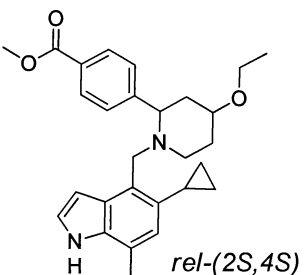
Chất trung gian 6-2b; metyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat và metyl 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat



Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 6-2a, bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK® với 35% (NH_4OH 5mM

trong *i*PrOH) trong CO₂ để thu được methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (đỉnh-1, *t_r* = 1,9 phút) và methyl 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (đỉnh-2, *t_r* = 3,4 phút).

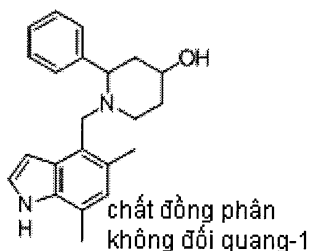
Các hợp chất sau điều chế từ chất trung gian thích hợp bằng các phương pháp tương tự như được mô tả trong các ví dụ nêu trên:

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (<i>m/z</i>)
		Nguyên liệu khởi đầu	
	Điều kiện để phân tách chất đồng phân đối ảnh		
6-2-2a		(±)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat	ESI+ 421,8 (M+H)
		Chất trung gian 3-2-24	
6-2-2b	Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của (±)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK® với 40% (NH ₄ OH 5mM trong <i>i</i> PrOH) trong CO ₂ để thu được metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 1,7 phút) và metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 4,4 phút).		
6-2-3a		(±)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat	ESI+ 433,4 (M+H)
		Chất trung gian 3-2-25	
6-2-3b	Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của (±)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat bằng SFC không đối xứng sử dụng cột CHIRALCEL® OJ-H với 30% (NH ₄ OH 5mM trong MeOH) trong CO ₂ để thu được metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 2,0 phút) và metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 4,3Min).		
6-2-4a		(±)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat	ESI+ 447,5 (M+H)
		Chất trung gian 4-4-10	

6-2-4b	Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của ($\pm$)-metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK® với 40% (NH ₄ OH 5mM trong <i>i</i> PrOH) trong CO ₂ để thu được metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, t_r = 1,3Min) và metyl 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, t_r = 2,9 phút).
--------	---

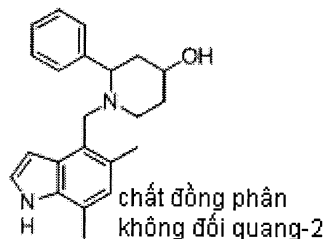
Ví dụ 1:

($\pm$)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-1)



Khuấy hỗn hợp của ($\pm$)-1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 3-1, (200mg, 0,409mmol), KOH (100mg, 1,782mmol), và isoamylamin (200 μ l, 1,721mmol) trong EtOH (5ml) ở 100°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂. Lọc hỗn hợp qua nút silicagel, mà được tráng qua bằng hỗn hợp của CH₂Cl₂/MeOH (khoảng 6/1). Cô đặc phần lọc được này. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (CH₂Cl₂/MeOH = 93/7 đến 85/15) để thu, theo thứ tự rửa giải tương ứng, ($\pm$)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-1) như ví dụ 1 và chất đồng phân không đối quang-2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,12 (br. s., 1H), 7,53 (d, J =7,33 Hz, 2H), 7,38 (dd, J =7,33, 7,80 Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,16 (dd, J =2,80, 3,03 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (dd, J =2,02, 3,03 Hz, 1H), 3,63 (d, J =12,13 Hz, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,14 - 3,19 (m, 1H), 3,12 (d, J =12,13 Hz, 1H), 2,80 (br. s., 1H), 2,59 - 2,65 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,87 - 1,91 (m, 1H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,21 - 1,34 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₂H₂₇N₂O (M+H)⁺ 335,2123, thực tế 335,2119.

Ví dụ 2:



Ví dụ 2a; (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2)

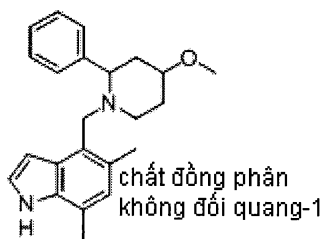
Phân lập được hợp chất tiêu đề này ở dạng chất đồng phân không đối quang-2 trong quy trình điều chế ở ví dụ 1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9,09 (br. s., 1H), 7,54 (d, $J=7,30$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J=7,30, 7,80$ Hz, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,55 - 6,63 (m, 1H), 3,91 - 4,00 (m, 1H), 3,66 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,53 (br. d, $J=8,80$ Hz, 1H), 3,23 (br. d, $J=10,90$ Hz, 1H), 2,64 (br. s., 1H), 2,31 - 2,48 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,43 - 1,66 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 335,2123, thực tế 335,2123.

Ví dụ 2b; (+) và (-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2).

Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2), Ví dụ 2a, bằng SFC không đối xứng sử dụng cột AS-H CHIRALPAK® với 30% (NH_4OH 10mM trong MeOH) trong CO_2 để thu, theo thứ tự tương ứng, (+)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2) (đỉnh-1, $t_r = 1,6$ phút) và (-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2) (đỉnh-2, $t_r = 3.0$ phút).

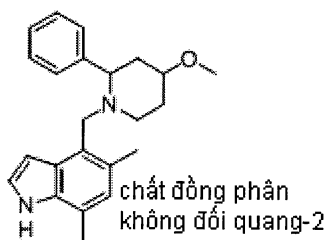
Ví dụ 3:

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-1)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-4-((4-metoxi-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1H-indol (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang), chất trung gian 3-2-1, theo phương thức tương tự với quy trình điều chế trong Ví dụ 1. Phân tách được chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký cột nhanh silicagel [heptan/(10% MeOH trong EtOAc) = 77/23] để thu, theo thứ tự rửa giải tương ứng, Ví dụ 3 (chất đồng phân không đối quang-1), và chất đồng phân không đối quang-2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9,09 (br. s., 1H), 7,54 (d, $J=7,20$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J=7,20$, 7,80 Hz, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=2,80$, 3,00 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,54 - 6,57 (m, 1H), 3,62 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,19 - 3,29 (m, 4H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 2,64 (td, $J=3,54$, 11,87 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 2,02 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,55 (dd, $J=11,40$, 12,13 Hz, 1H), 1,14 - 1,25 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 349,2280, thực tế 349,2278.

Ví dụ 4:



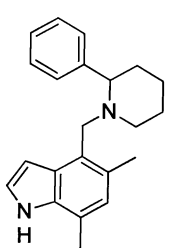
Ví dụ 4a; ($\pm$)-4-((4-metoxi-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1H-indol (chất đồng phân không đối quang-2)

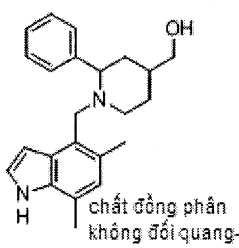
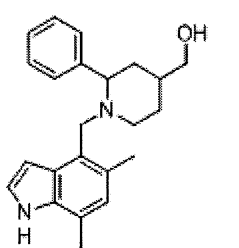
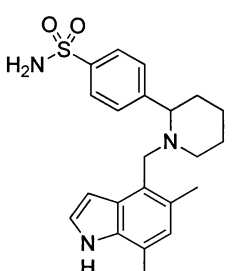
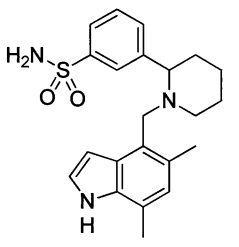
Phân lập được hợp chất tiêu đề này ở dạng chất đồng phân không đối quang-2 từ quy trình điều chế ở Ví dụ 3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9,08 (br. s., 1H), 7,54 (d, $J=7,33$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J=7,33$, 7,80 Hz, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,58 (dd, $J=2,02$, 3,03 Hz, 1H), 3,63 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,45 - 3,50 (m, 1H), 3,41 (dd, $J=3,41$, 11,24 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 - 2,37 (m, 1H), 2,21 - 2,31 (m, 4H), 1,78 - 1,91 (m, 2H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 1,45 - 1,54 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 349,2280, thực tế 349,2276.

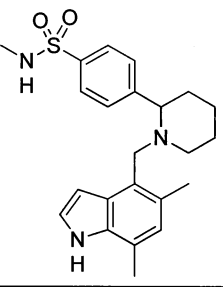
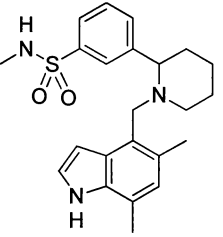
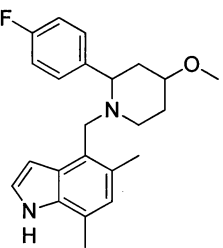
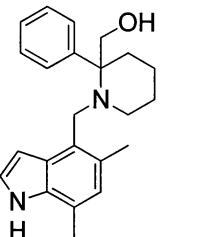
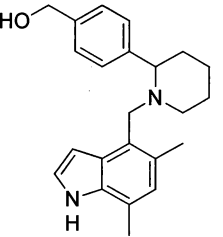
Ví dụ 4b; (+) và (-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-2)

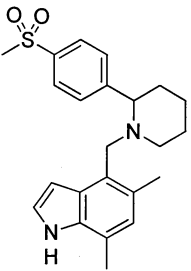
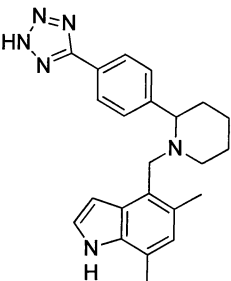
Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của (±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-2), Ví dụ 4a, bằng SFC không đối xứng sử dụng cột CHIRALPAK® IB với 30% (NH₄OH 5mM trong *i*PrOH) trong CO₂ để thu, theo thứ tự rửa giải tương ứng, (+)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-2) (đỉnh-1, *t_r* = 3,1 phút) và (-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-2)(đỉnh-2, *t_r* = 4,3min).

Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tương ứng bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

Ví dụ	Tên hóa học	
	Cấu trúc hóa học	Nguyên liệu khởi đầu NMR; HRMS
5-1	(±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -indol	
		Chất trung gian 3-2-4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,04 (br. s., 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 2 H), 7,36 (app.t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 7,26 (app.t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 7,16 (br. s., 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,68 (br. s., 1 H), 3,72 (d, <i>J</i> =12,4 Hz, 1 H), 3,15 (d, <i>J</i> =12,4 Hz, 1 H), 3,00 - 3,10 (m, 1 H), 2,72 (d, <i>J</i> =10,9 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,94 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H), 1,65 - 1,79 (m, 3 H), 1,26 - 1,47 (m, 3 H); HRMS tính toán đối với C ₂₂ H ₂₇ N ₂ (M+H) ⁺ 318,2096, thực tế 318,2105.
5-2	(±)-1-((5,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-1)	
		Chất trung gian 3-2-5 ¹ H NMR (Muối TFA, 400 MHz, D ₂ O) δ 7,47-7,67 (m, 5H), 7,25 (d, <i>J</i> =3,03 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,12 (br. s., 1H), 4,40 (br. dd, <i>J</i> =2,90, 12,30 Hz, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> =13,60 Hz, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> =13,60 Hz, 1H), 3,39 (d, <i>J</i> =6,32 Hz, 2H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 1H);

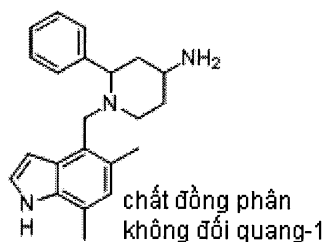
	 chất đồng phân không đối quang-1	HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_2O$ (M+H) ⁺ 349,2280, thực tế 349,2265.
5-3	(±)-1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-ylmetanol (chất đồng phân không đối quang-2)	
	 chất đồng phân không đối quang-2	Chất trung gian 3-2-6 ¹H NMR (Muối TFA, 400 MHz, D₂O) δ 7,49-7,63 (m, 5H), 7,26 (d, <i>J</i>=3,03 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,12 (br. s., 1H), 4,46 (dd, <i>J</i>=2,65, 13,26 Hz, 1H), 4,20 (d, <i>J</i>=13,40 Hz, 1H), 4,10 (d, <i>J</i>=13,40 Hz, 1H), 3,77 (d, <i>J</i>=7,83 Hz, 2H), 3,15-3,29 (m, 2H), 2,26-2,40 (m, 4H), 1,95-2,14 (m, 5H), 1,70-1,90 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_2O$ (M+H)⁺ 349,2280, thực tế 349,2270.
5-4	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit	
		Chất trung gian 3-2-7 (phân lập được ở dạng chất đồng phân vùng đơn nhất) ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,11 (br. s., 1H), 7,91 (d, <i>J</i>=8,46 Hz, 2H), 7,75 (br. d, <i>J</i>=8,10 Hz, 2H), 7,22 (dd, <i>J</i>=2,70, 2,80 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 4,84 (br. s., 2H), 3,71 (d, <i>J</i>=12,25 Hz, 1H), 3,26 (d, <i>J</i>=12,38 Hz, 1H), 3,22 (dd, <i>J</i>=2,91, 10,74 Hz, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,64-1,85 (m, 3H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,37 (d, <i>J</i>=4,55 Hz, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{22}H_{28}N_3O_2S$ (M+H)⁺ 398,1902, thực tế 398,1893.
5-5	(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit	
		Chất trung gian 3-2-7 (phân lập được ở dạng chất đồng phân vùng đơn nhất) ¹H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD₃OD) δ 10,79 (br. s., 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (td, <i>J</i>=1,47, 7,80 Hz, 1H), 7,87 (br. d, <i>J</i>=7,80 Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, <i>J</i>=3,03 Hz, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 2H), 3,54 (br. d, <i>J</i>=11,40 Hz, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 5H), 1,76-2,02 (m, 4H); HRMS tính toán đối với $C_{22}H_{28}N_3O_2S$ (M+H)⁺ 398,1902, thực tế 398,1884.
5-6	(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-N-methylbenzensulfonamit	
		Chất trung gian 3-2-8 (phân lập được ở dạng chất đồng phân vùng đơn nhất) ¹H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i>=8,46 Hz, 2H), 7,32 (d, <i>J</i>=3,16 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, <i>J</i>=3,03 Hz, 1H), 4,58-

		4,64 (m, 1H), 4,34 (d, $J=13,40$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J=13,40$ Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,08-2,21 (m, 5H), 1,73-2,04 (m, 4H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ (M+H) ⁺ 412,2059, thực tế 412,2048.
5-7	(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamid	
		Chất trung gian 3-2-8 (phân lập được ở dạng chất đồng phân vùng đơn nhất) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10,80 (br. s., 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 7,90 (br. d, $J=7,70$ Hz, 1H), 7,83 (app. t, $J=7,70$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=2,80$, 2,90 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32-6,38 (m, 1H), 4,59-4,66 (m, 1H), 4,34 (d, $J=13,30$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J=13,30$ Hz, 1H), 3,54 (br. d, $J=12,80$ Hz, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,11-2,20 (m, 5H), 1,75-2,02 (m, 4H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ (M+H)⁺ 412,2059, thực tế 412,2048.
5-8	(±)-4-((2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1H-indol	
		Chất trung gian 3-2-9 ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,08 (br. s., 1 H), 7,44 - 7,57 (m, 2 H), 7,17 (t, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,07 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,62 (dd, $J=3,2$, 2,1 Hz, 1 H), 3,68 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,19 - 3,26 (m, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 2 H), 2,74 (dt, $J=11,9$, 3,5 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 1,98 (td, $J=12,3$, 2,3 Hz, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,23 - 1,39 (m, 1 H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{28}FN_2O$ (M+H)⁺ 367,2186, thực tế 367,2174.
5-9	(±)-(1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)metanol	
		Chất trung gian 3-2-10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,78 (br. s., 1 H), 7,71 (d, $J=7,6$ Hz, 2 H), 7,31 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 6,66 - 6,71 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,62 (t, $J=4,7$ Hz, 1 H), 3,90 - 4,07 (m, 3 H), 3,80 - 3,89 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,98 - 2,13 (m, 1 H), 1,71 - 1,85 (m, 1 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, 1 H), 1,26 - 1,36 (m, 1 H), 1,05 - 1,20 (m, 1 H)
5-10	(±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol	
		Chất trung gian 3-3 ¹H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD₃CN) δ 9,45 (br. s., 1H), 9,10 (br. s., 1H), 7,71 - 7,89 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,29 (app. t, $J=2,91$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 - 6,46 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26 - 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, $J=13,50$ Hz, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 3,34 (d, $J=12,38$ Hz, 1H), 3,03 - 3,17 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30 - 2,39 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,96 - 2,05 (m, 2H), 1,83 - 1,90 (m, 1H), 1,71 - 1,79 (m, 1H), 1,66 (td, $J=3,74$, 13,23 Hz, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_2O$ (M+H)⁺ 349,2280,

		thực tế 349,2278.
5-11	(±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1H-indol	
		Chất trung gian 3-2-18 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8,12 (br. s., 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 2H), 7,22 (dd, <i>J</i> =2,80, 3,00 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i> =2,27, 3,03 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> =12,38 Hz, 1H), 3,27 (d, <i>J</i> =12,38 Hz, 1H), 3,20 - 3,24 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,74 - 2,82 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,38 - 1,53 (m, 3H); HRMS tính toán đối với C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₂ S (M+H) ⁺ 397,1950, thực tế 397,1936.
5-12	(±)-4-((2-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1H-indol	
		Chất trung gian 4-15 ¹ H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD ₃ OD) δ 10,80 (br. s., 1H), 8,28 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> =2,80, 2,90 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,35 - 6,40 (m, 1H), 4,57 - 4,63 (m, 1H), 4,31 - 4,40 (m, 2H), 3,55 (br. d, <i>J</i> =12,50 Hz, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 2,25 (m, 5H), 1,77 - 2,04 (m, 4H); HRMS tính toán đối với C ₂₃ H ₂₇ N ₆ (M+H) ⁺ 387,2297, thực tế 387,2281.

Ví dụ 6:

(±)-1-((5,7-dimethyl-1H-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-1)

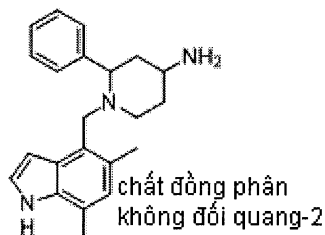


Khuấy hỗn hợp của (±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1H-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 3-2-2, (100mg, 0,161mmol) và KOH (100mg, 1,782mmol) trong EtOH (5ml)/H₂O (0,7ml) ở 130°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂. Lọc hỗn hợp qua nút silicagel, mà được tráng qua bằng hỗn hợp của CH₂Cl₂/MeOH (khoảng 6/1). Cô đặc lớp hữu cơ kết hợp. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (br. d, *J*=7,30 Hz, 2H), 7,36 (dd, *J*=7,30, 7,60 Hz, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, *J*=3,03 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=3,03 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=12,38 Hz, 1H), 3,55

(dd, $J=2,91, 11,49$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J=12,38$ Hz, 1H), 3,17 - 3,22 (m, 1H), 2,64 (td, $J=3,92, 12,38$ Hz, 1H), 2,46 (dt, $J=2,78, 12,51$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 1,78 - 1,88 (m, 1H), 1,71 - 1,78 (m, 1H), 1,48 - 1,56 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{22}H_{28}N_3$ ($M+H$)⁺ 334,2283, thực tế 334,2272.

Ví dụ 7:

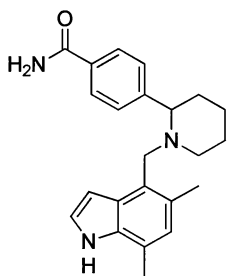
(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 3-2-3, tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 6. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (br. d, $J=7,10$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J=7,10, 8,10$ Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (d, $J=3,15$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,50 (d, $J=3,15$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J=12,10$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J=2,65, 11,49$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J=12,10$ Hz, 1H), 2,75 - 2,87 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (dt, $J=2,53, 12,25$ Hz, 1H), 1,88 - 1,95 (m, 1H), 1,68 - 1,76 (m, 1H), 1,57 - 1,68 (m, 1H), 1,29 - 1,41 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{22}H_{28}N_3$ ($M+H$)⁺ 334,2283, thực tế 334,2271.

Ví dụ 8:

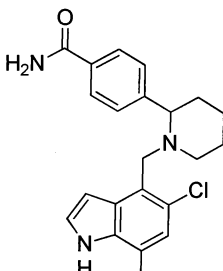
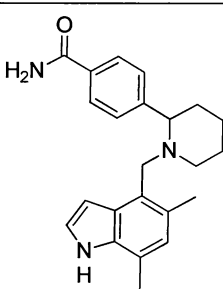
(±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid



Khuấy hỗn hợp của (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-11, (100mg, 0,201mmol) và KOH (100mg, 1,782mmol) trong EtOH (2ml) ở 100°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 1 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng AcOH bằng pH= khoảng 6. Tinh sạch trực tiếp hỗn hợp tạo thành bằng RP-HPLC (HC-A) để thu được (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-

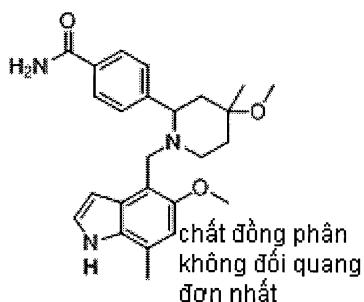
yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid như Ví dụ 8, và axit carboxylic tương ứng. ^1H NMR (Muối TFA, 400 MHz, D_2O) δ 7,81 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,60 (br. d, $J=7,80$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 6,68 - 6,73 (m, 1H), 6,08 (br. s., 1H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 4,12 (d, $J=13,60$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J=13,60$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,89 - 2,03 (m, 5H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,45 - 1,62 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 362,2232, thực tế 362,2221.

Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tương ứng bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

Ví dụ	Tên hóa học	
	Cấu trúc Hóa học	Nguyên liệu khởi đầu
		NMR và HRMS
9-1	(±)-4-(1-((-5-clo-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid	
		Chất trung gian 3-2-12 ^1H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD_3OD) δ 11,20 (br. s., 1H), 8,07 (d, $J=8,40$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 4,58 (dd, $J=4,55, 10,86$ Hz, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07 - 2,24 (m, 2H), 1,72 - 2,03 (m, 4H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 382,1686, thực tế 382,1679.
9-2	(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzamid	
	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)	Chất trung gian 3-2-15 ^1H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD_3CN) δ 10,82 (br. s., 1H), 8,10 (br. d, $J=8,10$ Hz, 2H), 7,76 (br. d, $J=8,30$ Hz, 2H), 7,32 (br. s., 1H), 6,83 (s, 1H), 6,36 (br. s., 1H), 4,40 (d, $J=13,30$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J=13,30$ Hz, 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,54 - 3,65 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 - 2,35 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 4H), 1,88 - 1,99 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 392,2338, thực tế 392,2328.

Ví dụ 10:

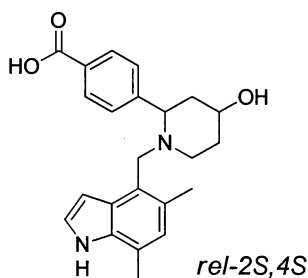
(±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzamid (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)



Khuấy hỗn hợp $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (97mg, 0,347mmol) và (±)-*tert*-butyl 4-((2-(4-xyanophenyl)-4-metoxi-4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang đơn nhất), chất trung gian 4-4-9, (35mg, 0,069mmol) trong *i*PrOH/ H_2O (2ml/2ml) ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường chiếu vi sóng. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng AcOH đến độ pH khoảng bằng 7. Tinh sạch hỗn hợp tạo thành bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,43 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 3H), 2,95 (br. s., 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (br. s., 1H), 1,88 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,37 (s, 3H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 422,2444, thực tế 422,2459.

Ví dụ 11

axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic

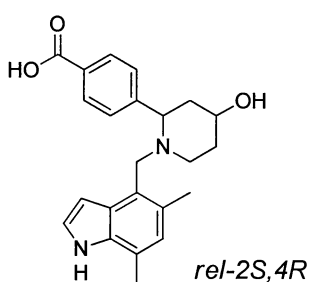


Khuấy hỗn hợp của (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-13, (144mg, 0,28mmol), KOH (100mg, 1,782mmol), và isoamylamin (100 μl , 0,860mmol) trong EtOH (2ml) ở 130°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 2,5 giờ. Sau đó axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng AcOH đến độ pH khoảng bằng 6. Tinh sạch hỗn hợp này bằng RP

HPLC (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (Muối TFA, 400 MHz, D_2O) δ 8,02 (br. d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,65 (br. d, $J=7,80$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,17 (br. s., 1H), 4,72 - 4,79 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 3H), 3,46 - 3,57 (m, 1H), 3,15 - 3,26 (m, 1H), 2,27 - 2,39 (m, 4H), 2,05 - 2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,71 - 1,94 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379,2022, thực tế 379,2012.

Ví dụ 12:

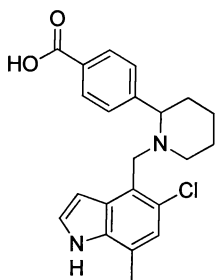
axit $(\pm)$ -4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ $(\pm)$ -4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-14, tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 11. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,65 (br. d, $J=7,60$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 4,53 (dd, $J=2,65, 12,76$ Hz, 1H), 3,95 - 4,12 (m, 3H), 3,32 - 3,41 (m, 1H), 3,20 - 3,32 (m, 1H), 2,25 - 2,33 (m, 4H), 1,98 - 2,12 (m, 2H), 1,94 (br. s, 3H), 1,51 - 1,69 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379,2022, thực tế 379,2014.

Ví dụ 13:

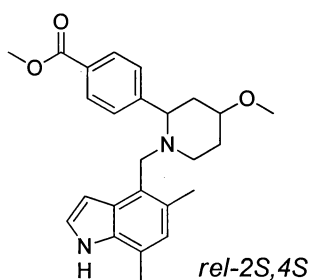
axit $(\pm)$ -4-(1-((-5-clo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ $(\pm)$ -4-(1-((-5-clo-7-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-12, tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 11. ^1H NMR (Muối TFA, 400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,76

(d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,44 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J=4,80, 10,36$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,08 - 2,22 (m, 2H), 1,69 - 2,02 (m, 4H); HRMS tính toán đối với $C_{22}H_{24}N_2O_2Cl$ $(M+H)^+$ 383,1526, thực tế 383,1525.

Ví dụ 14:



Ví dụ 14a; ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat

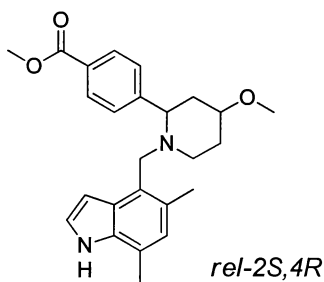
Khuấy hỗn hợp của ($\pm$)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-15, (320mg, 0,606mmol), KOH (400mg, 7,13mmol), và isoamylamin (0,5ml, 4,30mmol) trong EtOH (5ml) ở 130°C trong môi trường chiếu vi sóng trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O. Sau đó axit hóa hỗn hợp này bằng axit xitric chứa nước bán bão hòa. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng CH₂Cl₂/TFE (khoảng 9/1). Sau đó làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Hòa tan phần thu được trong toluen (4ml)/MeOH (1ml). Sau đó thêm từng giọt trimetylsilyldiazometan trong Et₂O (1ml, 2mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Ngừng phản ứng bằng AcOH. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng NaHCO₃ chứa nước 5% hai lần, H₂O, nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/EtOAc = 67/33) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,09 (br. s., 1H), 7,99 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,65 (br. d, $J=8,10$ Hz, 2H), 7,17 (app. t, $J=2,78$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,57 (dd, $J=2,02, 3,03$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (d, $J=12,10$ Hz, 1H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 3,21 - 3,29 (m, 4H), 2,34 - 2,40 (m, 4H), 2,23 - 2,33 (m, 4H), 1,86 - 1,91 (m, 1H), 1,79 - 1,85 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 1H), 1,45 - 1,56 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 407,2335, thực tế 407,2326.

Ví dụ 14b; (+) và (-)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat

Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của ($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat bằng SFC không đối xứng sử dụng cột CHIRALCEL[®] OJ-H với 30% (NH₄OH nồng độ 10mM trong MeOH) trong CO₂ để thu được metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-1) (đỉnh-1, *t_r* = 2,4 phút) và metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2) (đỉnh-2, *t_r* = 3,4 phút).

Ví dụ 15:

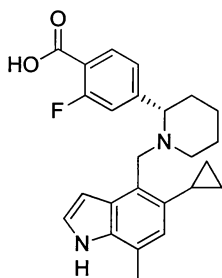
($\pm$)-metyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzonitril, chất trung gian 3-2-16, tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 14. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,03 (br. s., 1H), 7,92 (d, *J*=8,59 Hz, 2H), 7,57 (br. d, *J*=8,08 Hz, 2H), 7,09 (app. t, *J*=2,78 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (dd, *J*=2,02, 3,03 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50 (d, *J*=12,25 Hz, 1H), 3,12-3,22 (m, 5H), 3,09 (d, *J*=12,25 Hz, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,89-2,03 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 1H), 1,06-1,20 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₅H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 407,2335, thực tế 407,2334.

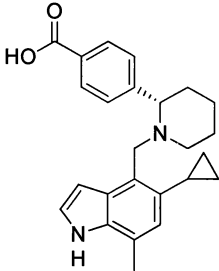
Ví dụ 16:

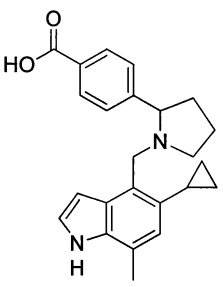
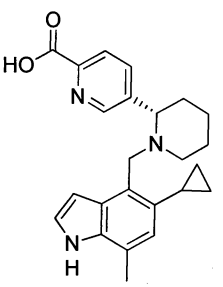
axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-2-flobenzoic

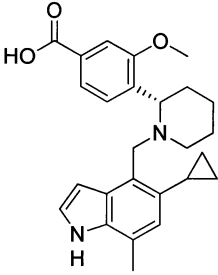
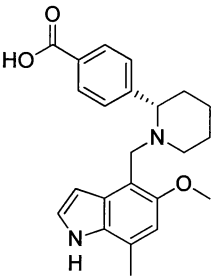
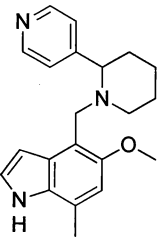
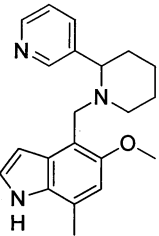


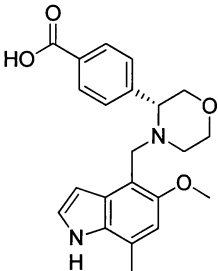
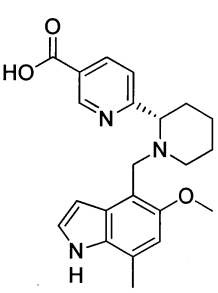
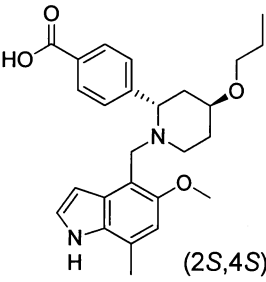
Khuấy hỗn hợp (S)-*tert*-butyl 5-xyclopropyl-4-((2-(3-flo-4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 3-2-22, (370mg, 0,711mmol) và LiOH trong H₂O (2ml, 2mmol) trong THF (1ml)/MeOH (1ml) ở 70°C trong 6,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống đến nhiệt độ phòng. Sau đó axit hóa hỗn hợp này bằng AcOH. Sau đó cô đặc một phần hỗn hợp này. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,77 (app. t, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=3,28 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,36 (br. s., 1H), 4,50 (br. d, *J*=12,60 Hz, 1H), 4,09 - 4,37 (m, 2H), 3,41 (br. d, *J*=11,90 Hz, 1H), 3,11 (br. s., 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (br. s, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,79 - 1,89 (m, 1H), 1,62 - 1,79 (m, 3H), 0,91 (br. s., 1H), 0,76 (br. s., 1H), 0,49 (br. s., 1H), 0,21 (br. s., 1H); HRMS tính toán đối với C₂₅H₂₈N₂O₂F (M+H)⁺ 407,2135, thực tế 407,2124.

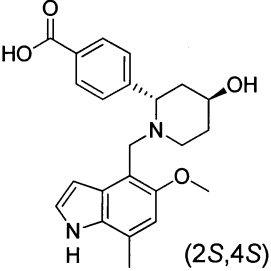
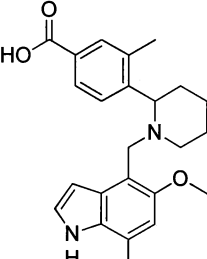
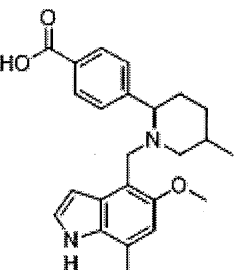
Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

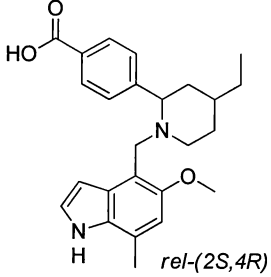
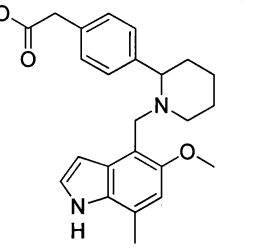
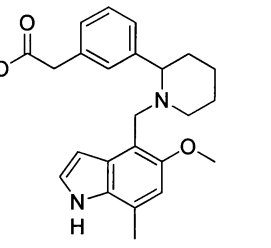
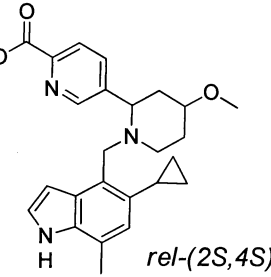
Ví dụ	Tên hóa học	
	Cấu trúc hóa học	Nguyên liệu khởi đầu NMR và MS
17-1	axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic	
		Chất trung gian 3-2-19 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7,78 (br. d, <i>J</i> =8,00 Hz, 2H), 7,48 (br. d, <i>J</i> =8,00 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> =2,90 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,20 (br. d, <i>J</i> =2,90 Hz, 1H), 3,99 - 4,19 (m, 1H), 3,55 - 3,85 (m, 2H), 3,07 (br. d, <i>J</i> =11,10 Hz, 1H), 2,66 (br. s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,79 (br. s., 2H), 1,64 - 1,74 (m, 1H), 1,47 - 1,63 (m, 2H), 1,32 - 1,46 (m, 2H), 0,59 - 0,72 (m, 1H), 0,45 - 0,59 (m, 1H), 0,07 - 0,21 (m, 1H), 0,22 - 0,03 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₅ H ₂₉ N ₂ O ₂ (M+H) ⁺ 389,2229, thực tế 389,2216.

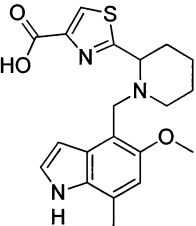
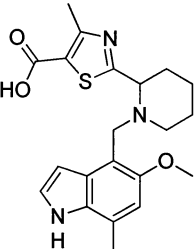
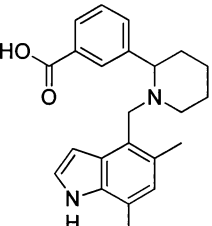
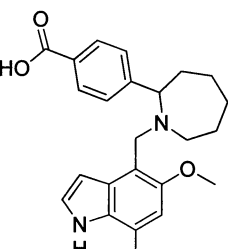
17-2		axit (±)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1H-indol-4-yl)metyl)pyrolidin-2-yl)benzoic
		Chất trung gian 3-2-20 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7,88 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> =3,28 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,30 (br. s., 1H), 4,54 (d, <i>J</i> =13,39 Hz, 1H), 4,41 (d, <i>J</i> =7,07 Hz, 2H), 3,50 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 2,47 - 2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,99 - 2,32 (m, 3H), 1,54 (br. s., 1H), 0,75 - 0,88 (m, 1H), 0,61 - 0,74 (m, 1H), 0,46 (br. s., 1H), 0,12 - 0,33 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₂ (M+H) ⁺ 375,2073, thực tế 375,2071.
17-3		axit (-)-(S)-5-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1H-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic
		Chất trung gian 3-2-21 ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,81 - 8,07 (m, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> =3,12 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> =3,10 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,89 (d, <i>J</i> =12,29 Hz, 1H), 3,41 (d, <i>J</i> =12,30 Hz, 1H), 3,22 - 3,27 (m, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> =11,28 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,99 - 2,22 (m, 2H), 1,66 - 1,89 (m, 3H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,36 - 1,50 (m, 1H), 0,77 - 0,89 (m, 1H), 0,64 - 0,74 (m, 1H), 0,49 - 0,59 (m, 1H), 0,11 - 0,19 (m, 1H). HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 390,2182, thực tế 390,2168.

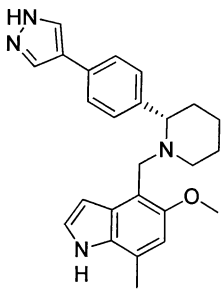
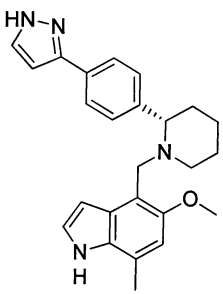
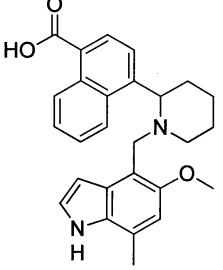
17-4	axit (-)-(<i>S</i>)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metoxybenzoic	
		Chất trung gian 3-2-23 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, CD₃COCD₃) δ 9,99 (br. s., 1H), 7,83 (d, <i>J</i>=7,80 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i>=1,30, 8,00 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i>=1,34 Hz, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i>=2,02, 3,12 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 4H), 3,85 (dd, <i>J</i>=3,18, 10,51 Hz, 1H), 3,45 (d, <i>J</i>=12,23 Hz, 1H), 2,90 (d, <i>J</i>=11,74 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 1,62 - 1,82 (m, 3H), 1,35 - 1,60 (m, 3H), 0,80 - 0,92 (m, 1H), 0,62 - 0,79 (m, 2H), 0,19 - 0,29 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₆H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 419,2335, thực tế 419,2318.
17-5	axit (-)-(<i>S</i>)-4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic	
		Chất trung gian 4-4-25 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,81 (d, <i>J</i>=8,20 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i>=8,20 Hz, 2H), 7,15 (d, <i>J</i>=3,03 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,06 (d, <i>J</i>=3,03 Hz, 1H), 3,70 - 3,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,41 (d, <i>J</i>=12,63 Hz, 1H), 3,02 (br. d, <i>J</i>=11,90 Hz, 1H), 2,49 - 2,74 (m, <i>J</i>=11,00, 11,00 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,62 - 1,85 (m, 3H), 1,25 - 1,62 (m, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₃H₂₇N₂O₃ (M+H)⁺ 379,2022, thực tế 379,2021.
17-6	(±)-5-metoxy-7-metyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1 <i>H</i> -indol	
		Chất trung gian 4-4-1 ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,55 (d, <i>J</i>=4,55 Hz, 2H), 8,10 (br. s., 1H), 7,50 (br. s., 2H), 7,21 (dd, <i>J</i>=2,50, 2,80 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,55 - 6,66 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (d, <i>J</i>=11,90 Hz, 1H), 3,25 (d, <i>J</i>=12,13 Hz, 1H), 3,11 (d, <i>J</i>=10,36 Hz, 1H), 2,87 (d, <i>J</i>=10,86 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,90 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,82 (m, 2H), 1,50 - 1,68 (m, 2H), 1,30 - 1,50 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C₂₁H₂₆N₃O (M+H)⁺ 336,2076, thực tế 336,2067.
17-7	(±)-5-metoxy-7-metyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1 <i>H</i> -indol	
		Chất trung gian 4-4-2 ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,69 (s, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i>=1,30, 4,60 Hz, 1H), 8,04 (br. s., 1H), 7,91 (d, <i>J</i>=7,58 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i>=4,60, 7,58 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i>=2,50, 3,03 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,58 (dd, <i>J</i>=2,02, 3,03 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (d, <i>J</i>=12,13 Hz, 1H), 3,23 (d, <i>J</i>=12,13 Hz, 1H), 3,14 (dd, <i>J</i>=2,53, 11,12 Hz, 1H), 2,89 (d, <i>J</i>=11,87 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,94 - 2,12 (m, 1H), 1,70 - 1,84 (m, 2H), 1,49 - 1,69 (m, 2H), 1,25 - 1,48 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C₂₃H₃₀N₃O₂S (M+H)⁺ 412,2059, thực tế 412,2072.
17-8	axit (+)-(<i>S</i>)-3-flo-4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic	
		Chất trung gian 4-4-3

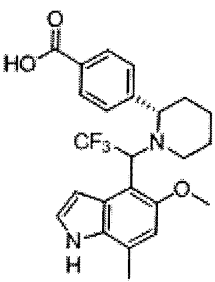
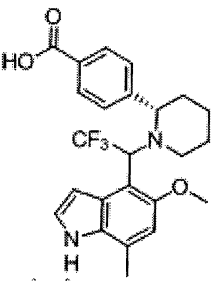
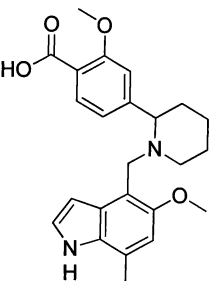
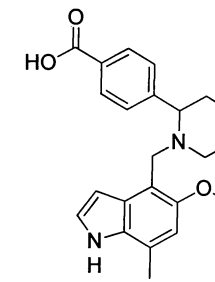
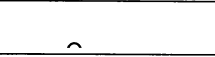
		¹ H NMR (Muối HCl, 400 MHz, D ₂ O) δ 7,82 (br. d, <i>J</i> =7,60 Hz, 1H), 7,72 (br. d, <i>J</i> =11,10 Hz, 1H), 7,61 (br. dd, <i>J</i> =7,10, 7,30 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> =3,03 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> =3,03 Hz, 1H), 4,63 (br. s., 1H), 3,88 (br. d, <i>J</i> =12,90 Hz, 1H), 3,78 (br. d, <i>J</i> =12,90 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (br. d, <i>J</i> =11,80 Hz, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (br. s., 2H), 1,86 - 1,97 (m, 1H), 1,83 (br. d, <i>J</i> =9,10 Hz, 1H), 1,55 - 1,75 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ F (M+H) ⁺ 397,1927, thực tế 397,1916.
17-9	axit (-)-(R)-4-(4-((5-metoxo-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)morpholin-3-yl)benzoic	
		Chất trung gian 4-4-4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,01 (d, <i>J</i> =8,46 Hz, 2H), 7,59 (br. d, <i>J</i> =7,30 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> =3,16 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> =3,16 Hz, 1H), 3,76 - 3,84 (m, 5H), 3,74 (s, 1H), 3,65 - 3,70 (m, 1H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 1H), 3,33 - 3,37 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 - 2,42 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₄ (M+H) ⁺ 381,1809, thực tế 381,1797.
17-10	axit (-)-(S)-6-(1-((5-metoxo-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)nicotinic	
		Chất trung gian 4-4-5 ¹ H NMR (Muối HCl, 400 MHz, D ₂ O) δ 8,91 (d, <i>J</i> =2,02 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> =2,10, 8,08 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =3,03 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,16 (br. s., 1H), 4,35 (br. d, <i>J</i> =9,30 Hz, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,39 (br. d, <i>J</i> =10,60 Hz, 1H), 3,00 - 3,20 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (d, <i>J</i> =12,88 Hz, 1H), 1,79 - 1,92 (m, 3H), 1,56 - 1,75 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ 380,1974, thực tế 380,1960.
17-11	axit (-)-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-metoxo-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic	
		Chất trung gian 4-4-11 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8,06 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,18 (br. s., 1H), 4,54 (br. d, <i>J</i> =9,20 Hz, 1H), 3,84 - 3,95 (m, 2H), 3,74 (d, <i>J</i> =12,96 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,52 (t, <i>J</i> =6,66 Hz, 2H), 3,27 - 3,38 (m, 1H), 3,21 (br. d, <i>J</i> =10,90 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,15 - 2,32 (m, 2H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 0,98 (t, <i>J</i> =7,27 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C ₂₆ H ₃₃ N ₂ O ₄ (M+H) ⁺ 437,2240, thực tế 437,2436.

17-12	axit (-)-4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic  (2<i>S</i>,4<i>S</i>)	Chất trung gian 4-4-12 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, <i>J</i>=8,31 Hz, 2H), 7,55 (br. d, <i>J</i>=7,70 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i>=3,18 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,41 (d, <i>J</i>=3,18 Hz, 1H), 4,02 (br. s., 1H), 3,81 (d, <i>J</i>=11,86 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (dd, <i>J</i>=2,81, 11,62 Hz, 1H), 3,23 (d, <i>J</i>=11,86 Hz, 1H), 2,76 (d, <i>J</i>=11,37 Hz, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 1,61 (d, <i>J</i>=14,06 Hz, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₃H₂₇N₂O₄ (M+H)⁺ 395,1971, thực tế 395,1967.
17-13	axit (±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-3-methylbenzoic 	Chất trung gian 4-4-13 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, D₂O) δ 7,94 (d, <i>J</i>=8,13 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i>=8,13 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i>=3,06 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,09 (d, <i>J</i>=3,06 Hz, 1H), 4,43 - 4,57 (m, 1H), 3,65 (d, <i>J</i>=12,70 Hz, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 4H), 3,22 - 3,33 (m, 1H), 3,05 - 3,19 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,74 - 2,02 (m, 4H), 1,65 (br. s., 2H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393,2178, thực tế 393,2172.
17-14	axit (±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)methyl)-5-methylpiperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang đơn nhất)  chất đồng phân không đối quang đơn nhất	Chất trung gian 4-4-14 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, D₂O) δ 7,93 (d, <i>J</i>=8,38 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i>=8,38 Hz, 2H), 7,32 (d, <i>J</i>=3,10 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,20 (br. d, <i>J</i>=2,80 Hz, 1H), 4,37 (br. d, <i>J</i>=9,70 Hz, 1H), 4,18 (d, <i>J</i>=13,20 Hz, 1H), 4,05 (d, <i>J</i>=13,20 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,31 (dd, <i>J</i>=3,00, 12,65 Hz, 1H), 3,16 (dd, <i>J</i>=2,51, 12,65 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 - 2,33 (m, 2H), 1,88 - 2,08 (m, 2H), 1,72 (dd, <i>J</i>=3,00, 13,88 Hz, 1H), 1,06 (d, <i>J</i>=7,21 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393,2178, thực tế 393,2176.

17-15	axit (±)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-etyl-1-((5-metoxi-7-metyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic  <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>R</i>)	Chất trung gian 4-4-15 ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8,02 (br. d, <i>J</i>=8,20 Hz, 2H), 7,62 (br. d, <i>J</i>=7,70 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i>=3,18 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,18 - 6,28 (m, 1H), 4,13 (br. s., 1H), 4,02 (d, <i>J</i>=12,84 Hz, 1H), 3,59 - 3,78 (m, 4H), 3,29 (br. d, <i>J</i>=12,50 Hz, 1H), 2,89 - 3,03 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,03 - 2,14 (m, 1H), 1,79 - 1,89 (m, 1H), 1,57 - 1,71 (m, 2H), 1,20 - 1,41 (m, 3H), 0,87 (t, <i>J</i>=7,46 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₅H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 407,2335, thực tế 407,2358.
17-16	axit (±)-2-(4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic 	Chất trung gian 4-4-16 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 - 7,59 (m, 4H), 7,31 (d, <i>J</i>=3,18 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,29 (d, <i>J</i>=3,18 Hz, 1H), 4,33 - 4,43 (m, 2H), 4,10 (d, <i>J</i>=12,72 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 1,68 - 1,90 (m, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393,2178, thực tế 393,2181.
17-17	axit (±)-2-(3-(1-((5-metoxi-7-metyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic 	Chất trung gian 4-4-17 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (s, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i>=3,06 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (br. s., 1H), 4,24 - 4,45 (m, 2H), 4,10 (d, <i>J</i>=12,72 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,17 - 3,25 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 1,63 - 2,00 (m, 4H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393,2178, thực tế 393,2175.
17-18	axit (±)-5-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)picolinic  <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	Chất trung gian 4-4-18 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (br. d, <i>J</i>=8,10 Hz, 1H), 7,94 (br. d, <i>J</i>=8,10 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i>=2,90 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,48 (d, <i>J</i>=2,81 Hz, 1H), 4,05 (br. d, <i>J</i>=11,60 Hz, 1H), 3,81 - 3,93 (m, 1H), 3,77 (br. s., 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,86 - 2,98 (m, 1H), 2,70 - 2,84 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,91 - 2,17 (m, 3H), 1,72 - 1,84 (m, 2H), 0,80 - 0,91 (m, 1H), 0,68 - 0,79 (m, 1H), 0,26 - 0,38 (m, 1H), 0,06 - 0,18 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₅H₃₀N₃O₃ (M+H)⁺ 420,2287, thực tế 420,2281.

17-19	axit (±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylic	
		Chất trung gian 4-4-23 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i>=3,16 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (d, <i>J</i>=3,16 Hz, 1H), 3,84 (d, <i>J</i>=12,00 Hz, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 4H), 3,45 (d, <i>J</i>=11,87 Hz, 1H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 2,96 - 3,05 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i>=11,24 Hz, 1H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), 1,40 - 1,62 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C₂₀H₂₄N₃O₃S (M+H)⁺ 386,1533, thực tế 386,1514.
17-20	axit (±)-2-(1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-4-methylthiazol-5-carboxylic	
		Chất trung gian 4-4-24 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,84(s, 1 H) 7,27 (t, <i>J</i>=2,75 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,65 (dd, <i>J</i>=2,89, 2,06 Hz, 1 H) 3,75 (d, <i>J</i>=12,10 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,57 - 3,63 (m, 1 H) 3,53 (d, <i>J</i>=12,10 Hz, 1 H) 2,71 - 2,81 (m, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,08 (t, <i>J</i>=10,36 Hz, 1 H) 1,91 (dd, <i>J</i>=9,22, 4,72 Hz, 1 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 1,52 (d, <i>J</i>=12,84 Hz, 1 H) 1,25 - 1,42 (m, 2 H); HRMS tính toán đối với C₂₁H₂₆N₃O₃S (M+H)⁺ 400,1702, thực tế 400,1687.
17-21	axit (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic	
		Chất trung gian 4-8 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, DMSO - <i>d</i>₆) δ 10,82 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 7,80 (d, <i>J</i>=7,33 Hz, 1H), 7,62 (br. d, <i>J</i>=8,10 Hz, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 1H), 7,19 (t, <i>J</i>=2,80 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,42 - 6,55 (m, 1H), 3,54 (d, <i>J</i>=12,13 Hz, 1H), 3,06 - 3,16 (m, 2H), 2,62 (br. d, <i>J</i>=11,40 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,54 - 1,75 (m, 3H), 1,48 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 1H), 1,26 - 1,41 (m, 2H), HRMS tính toán đối với C₂₃H₂₇N₂O₂ (M+H)⁺ 363,2073, thực tế 363,2075.
17-22	axit (±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)azepan-2-yl)benzoic	
		Chất trung gian 4-9 ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, <i>J</i>=8,40 Hz, 2H), 7,59 (br. d, <i>J</i>=8,30 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i>=3,06 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,06 (d, <i>J</i>=3,18 Hz, 1H), 4,45 - 4,58 (m, 2H), 4,41 (d, <i>J</i>=12,80 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (d, <i>J</i>=6,97 Hz, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 - 2,54 (m, 1H), 2,19 - 2,35 (m, 1H), 1,92 - 2,14 (m, 4H), 1,71 - 1,87 (m, 1H), 1,46 - 1,64 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393,2178, thực tế 393,2172.

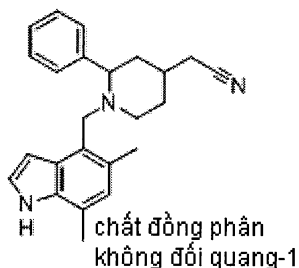
17-23		(-)-(S)-4-((2-(4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indol Chất trung gian 4-10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,88 (br. s., 1H), 10,77 (br. s., 1H), 8,16 (br. s., 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,60 (d, <i>J</i>=8,31 Hz, 2H), 7,49 (br. d, <i>J</i>=7,70 Hz, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i>=2,70, 2,80 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,49 - 6,53 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (d, <i>J</i>=12,00 Hz, 1H), 3,17 (d, <i>J</i>=11,98 Hz, 1H), 3,05 (br. dd, <i>J</i>=2,00, 10,50 Hz, 1H), 2,76 (br. d, <i>J</i>=10,40 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 1H), 1,43 - 1,53 (m, 1H), 1,29 - 1,39 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C₂₅H₂₈N₄O (M - H) 401,2328, thực tế 401,2343.
17-24		(-)-(S)-4-((2-(4-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indol Chất trung gian 4-11 ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 12,08 (br. s., 1H), 9,92 (br. s., 1H), 7,87 (br. d, <i>J</i>=8,30 Hz, 2H), 7,68 (br. s., 1H), 7,63 (br. d, <i>J</i>=7,80 Hz, 2H), 7,24 (app.t, <i>J</i>=2,81 Hz, 1H), 6,66 - 6,72 (m, 3H), 3,80 (d, <i>J</i>=12,10 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,30 (d, <i>J</i>=12,10 Hz, 1H), 3,13 (dd, <i>J</i>=2,63, 10,70 Hz, 1H), 2,91 (br. d, <i>J</i>=11,74 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,80 (m, 2H), 1,63 - 1,72 (m, 1H), 1,50 - 1,56 (m, 1H), 1,37 - 1,50 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C₂₅H₂₈N₄O (M - H) 401,2328, thực tế 401,2334.
17-25		axit (±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic Chất trung gian 4-12 ¹H NMR (chất đồng phân quay tròn tại, 400 MHz, DMSO - <i>d</i>₆) δ 10,77 (br. s., 1H), 8,90 (br. s., 1H), 8,36 (br. m), 7,82 - 8,14 (br. m), 7,51 (br. s., 2H), 7,23 (m, 1H), 6,25 - 6,76 (m), 4,07 (br. s), 3,53 - 3,76 (m), 3,22 (br. s.), 2,86 (br. s., 1H), 2,40 (s, 3H), 2,03 - 2,21 (m, 1H), 1,73 (br. s., 2H), 1,33 - 1,61 (m, 4H); HRMS tính toán đối với C₂₇H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 429,2178, thực tế 429,2180.

17-26	axit 4-((2 <i>S</i>)-1-(2,2,2-triflo-1-(5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)etyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1)	
	 chất đồng phân không đối quang-1	Chất trung gian 4-13 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) δ 10,12 (br. s., 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,32 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,32 Hz, 2H), 7,30 (app. t, <i>J</i> =2,90 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 - 6,62 (m, 1H), 5,36 (q, <i>J</i> =10,39 Hz, 1H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 2,50 (d, <i>J</i> =0,73 Hz, 3H), 1,55 - 1,81 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,21 - 1,33 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₂ O ₃ (M+H) 447,1896, thực tế 447,1895.
17-27	axit 4-((2 <i>S</i>)-1-(2,2,2-triflo-1-(5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)etyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-2)	
	 chất đồng phân không đối quang-2	Chất trung gian 4-14 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) δ 10,16 (br. s., 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,19 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,19 Hz, 2H), 7,34 (br. s., 1H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (br. s., 1H), 5,07 - 5,25 (m, 1H), 3,64 (br. s., 3H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 1,45 - 1,74 (m, 5H), 1,02 - 1,18 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₂ O ₃ (M+H) 447,1896, thực tế 447,1921.
17-28	axit (±)-2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic	
	 chất đồng phân không đối quang-1	Chất trung gian 4-4-26 ¹ H NMR (Muối HCl, 400 MHz, D ₂ O) δ 7,63 (d, <i>J</i> =7,70 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =2,87 Hz, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> =2,87 Hz, 1H), 4,33 (br. dd, <i>J</i> =3,40, 11,60 Hz, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> =12,96 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (d, <i>J</i> =12,96 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (d, <i>J</i> =12,35 Hz, 1H), 3,09 - 3,21 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,99 - 2,16 (m, 2H), 1,78 - 1,97 (m, 2H), 1,61 - 1,75 (m, 2H); HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₄ (M+H) ⁺ 409,2127, thực tế 409,2116.
17-29	axit (±)-4-(6-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-6-azaspiro[2,5]octan-5-yl)benzoic	
	 chất đồng phân không đối quang-1	Chất trung gian 4-4-27 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,11 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,20 Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> =3,06 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,33 (br. s., 1H), 4,46-4,62 (m, 1H), 4,36 (br. d, <i>J</i> =12,70 Hz, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> =12,72 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44-3,58 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,21-2,39 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 1H), 1,02-1,14 (m, 1H), 0,45-0,68 (m, 4H). HRMS tính toán đối với C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₃ (M-H) 403,2016, thực tế 403,2019.
17-30	axit (±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-etyl-1-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic	
	 chất đồng phân không đối quang-1	Chất trung gian 4-4-28

		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,13 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 2H), 7,62 (br. d, <i>J</i> =7,80 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> =3,06 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,32 (br. s., 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> =12,59 Hz, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> =12,60 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34-3,43 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,23-2,38 (m, 1H), 1,94-2,17 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,67-1,83 (m, 3H), 1,02 (t, <i>J</i> =7,34 Hz, 3H). HRMS tính toán đối với C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₃ (M+H) 407,2329, thực tế 407,2312.
--	--	--

Ví dụ 18:

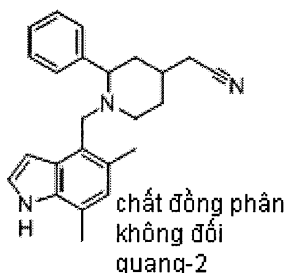
(±)-2-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-1)



Khuấy hỗn hợp của (±)-*tert*-butyl 4-((4-(xyanometyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 4-1, (95mg, 0,208mmol) và Cs₂CO₃ (300mg, 0,921mmol) trong MeOH(5ml) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₂Cl₂. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel [CH₂Cl₂/(10% MeOH trong EtOAc) = 92/8] để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,10 (br. s., 1H), 7,52 (d, *J*=7,30 Hz, 2H), 7,36 (dd, *J*=7,30, 7,60 Hz, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,18 (app.t, *J*=2,80 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (br. dd, *J*=2,30, 2,50 Hz, 1H), 3,73 (d, *J*=12,13 Hz, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,37 (d, *J*=12,13 Hz, 1H), 2,61 (d, *J*=8,08 Hz, 2H), 2,45 - 2,54 (m, 1H), 2,37 - 2,40 (m, 3H), 2,21 - 2,32 (m, 4H), 2,15 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 1,61 - 1,78 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₈N₃ (M+H)⁺ 358,2283, thực tế 358,2278.

Ví dụ 19:

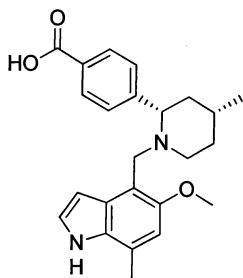
(±)-2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-2)



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ (±)-*tert*-butyl 4-(((4-(xyanomethyl)-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-2), chất trung gian 4-2, tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 18. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,09 (br. s., 1H), 7,54 (d, *J*=7,21 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J*=7,21, 8,10 Hz, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,80, 3,15 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,57 (dd, *J*=2,15, 3,15 Hz, 1H), 3,66 (d, *J*=12,38 Hz, 1H), 3,16 (d, *J*=12,38 Hz, 2H), 2,65 - 2,71 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (dd, *J*=1,64, 6,44 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,61 - 1,69 (m, 1H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,12 - 1,24 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 358,3 (M+H).

Ví dụ 20:

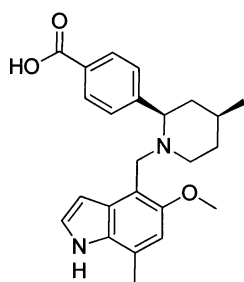
Ví dụ 20a; axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzoic



Khuấy hỗn hợp *tert*-butyl 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4-metylpiperidin-1-yl)methyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 5-1b đỉnh-1 (*t_r* = 4,1 phút), (600mg, 1,184mmol) và LiOH trong H₂O (4ml, 4,00mmol) trong THF (3ml)/MeOH (4ml) ở 80°C trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O. Rửa hỗn hợp này hai lần bằng CH₂Cl₂. Sau đó axit

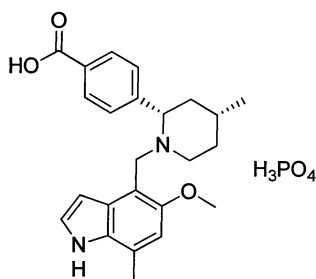
hóa lớp nước bằng axit xitric đến độ pH= khoảng 6. Sau đó bão hòa hỗn hợp này bằng NaCl. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc/TFE (khoảng 9/1). Sau đó làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄, lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, *J*=8,10 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*=7,83 Hz, 2H), 7,30 (d, *J*=2,93 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,30 (br. d, *J*=2,70 Hz, 1H), 4,25 - 4,50 (m, 2H), 3,98 - 4,13 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44 - 3,54 (m, 1H), 3,24 - 3,28 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,04 (br. d, *J*=14,50 Hz, 1H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 1,65 - 1,89 (m, 2H), 1,43 - 1,58 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=6,24 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393,2178, thực tế 393,2190.

Ví dụ 20b; axit (-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzoic



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 5-1b đỉnh-2 (*t_r* = 5,8 phút), tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 20a. Dữ liệu phân tích; giống như Ví dụ 20a.

Ví dụ 20c; muối phosphat của axit 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzoic

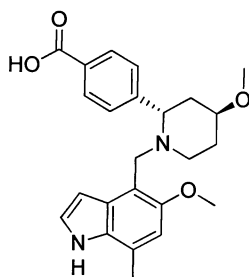


Thêm H_3PO_4 (35,8mg, 0,311mmol, 85% chứa nước) trong 1,2ml hỗn hợp có tỷ lệ 1:9 metanol và axetonitril vào dung dịch huyền phù của axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic (122mg, 0,311mmol) trong 1,2ml hỗn hợp có tỷ lệ 1:9 metanol và axetonitril. Nghiền bằng sóng siêu âm hỗn hợp này trong 10 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 55°C trong 15 phút và giữ ở nhiệt độ đó trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp này đến 5°C trong 2 giờ và khuấy ở 5°C trong 1 giờ. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 55°C trong 15 phút và lặp lại quy trình này thêm 3 lần. Làm ấm hỗn hợp đến rt và lọc, rửa bằng 10ml hỗn hợp tỷ lệ 1:1 axetonitril:methyl tert-butyl ete và sấy chất rắn thu được để thu hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,90 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 1,78 (q, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). Nhiễu xạ tia X dạng bột:

Góc	giá trị d	Cường độ	% Cường độ
2-Theta°	Angstrom	Đếm	%
7,7	11,509	1522	27
9,1	9,677	5560	100
10,9	8,111	4718	85
12,4	7,124	1890	34
14,8	5,986	2001	36
15,8	5,598	1165	21
17,0	5,201	1906	34
18,0	4,917	2370	43
19,1	4,641	4525	81
20,8	4,271	4688	84
22,6	3,927	1518	27
23,9	3,718	1924	35
26,2	3,394	3365	61

Ví dụ 21:

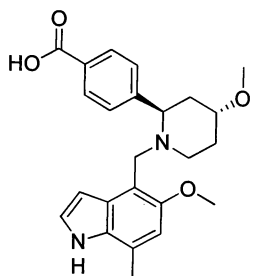
Ví dụ 21a; axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxymethyl-1-((5-metoxymethyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic



Khuấy hỗn hợp *tert*-butyl 5-metoxymethyl-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxymethyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 5-2b đỉnh-2 ($t_r = 5,5$ phút), (30mg, 0,057mmol) và LiOH trong H₂O (500μl, 0,500mmol) trong THF (0,5ml)/MeOH (0,5ml) ở 70°C trong 4 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó axit hóa hỗn hợp này bằng AcOH. Sau đó cô đặc một phần hỗn hợp này. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. Hóa lập thể tuyệt đối được xác định bằng cách so sánh với quy trình tổng hợp tinh khiết chất đồng phân đối ảnh trong Ví dụ 21c.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,99 (d, $J=8,10$ Hz, 2H), 7,63 (br. d, $J=8,10$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 3,79 - 4,02 (m, 2H), 3,73 - 3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,29 - 3,49 (m, 4H), 2,89 (br. d, $J=10,90$ Hz, 1H), 2,63 - 2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 1,88 - 2,06 (m, 2H), 1,61 - 1,87 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₄H₂₉N₂O₄ (M+H)⁺ 409,2127, thực tế 409,2119.

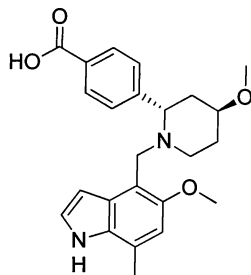
Ví dụ 21b; axit (+)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxymethyl-1-((5-metoxymethyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl 5-metoxymethyl-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxymethyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 5-2b đỉnh-1 ($t_r = 2,8$ phút), tương tự với quy trình điều chế ví dụ 21a. Dữ liệu

phân tích; giống như ví dụ 21a.

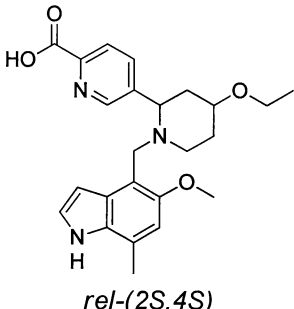
Ví dụ 21c; axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic

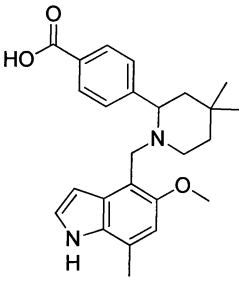


Thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3g, 14,15mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (1,5g, 5,18mmol) và methyl ((2*S*,4*S*)-4-(4-metoxypiperidin-2-yl))benzoat, chất trung gian 2-12b, (1g, 4,01mmol) trong DCE (20ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng NaBH_4 (200mg), sau đó là MeOH (5ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng NaHCO_3 chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Trộn phần thu được với LiOH trong H_2O (15ml, 15mmol) và THF (10ml)/MeOH (20ml) và khuấy ở 70°C trong 22 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O , và sau đó axit hóa bằng KHSO_4 chứa nước bán bão hòa và axit xitric. Sau đó bão hòa hỗn hợp này bằng natri clorua. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 /TFE (khoảng 9/1). Sau đó làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. Dữ liệu phân tích; giống như Ví dụ 21a.

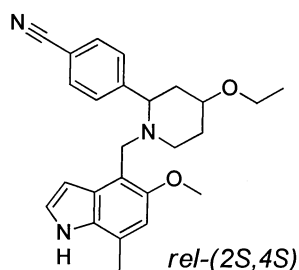
Các ví dụ sau được điều chế từ các đỉnh tương ứng của of the chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp được mô tả trên đây.

Ví dụ	Tên hóa học	
	Cấu trúc	NMR và HRMS
	Nguyên liệu khởi đầu cho chất đồng phân đối ảnh-a	
	Nguyên liệu khởi đầu cho chất đồng phân đối ảnh-b	
22-1	axit (+) và (-)-5-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic	

	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8,61 (d, <i>J</i> =0,90 Hz, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> =1,80, 8,10 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,10 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =3,18 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =3,06 Hz, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 2H), 3,65 - 3,76 (m, 4H), 3,61 (q, <i>J</i> =7,10 Hz, 2H), 3,34 (d, <i>J</i> =12,80 Hz, 1H), 2,84 (br. d, <i>J</i> =11,90 Hz, 1H), 2,63 - 2,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,99 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 2H), 1,68 - 1,79 (m, 1H), 1,26 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 424,2236, thực tế 424,2226.
22-1a	axit (-)-5-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic được điều chế từ Chất trung gian 5-3-1b chất đồng phân đối ảnh-1 (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 4,9 phút).	
22-1b	axit (+)-5-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic được điều chế từ Chất trung gian 5-3-1b chất đồng phân đối ảnh-2 (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 6,0 phút).	

22-2		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) δ 9,94 (br. s., 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 2H), 7,73 (br. d, <i>J</i> =7,50 Hz, 2H), 7,23 - 7,23 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> =2,02, 3,12 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (d, <i>J</i> =11,98 Hz, 1H), 3,46 (dd, <i>J</i> =3,12, 11,43 Hz, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> =11,98 Hz, 1H), 2,67 - 2,74 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,23 - 2,33 (m, 1H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,36 - 1,48 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); HRMS tính toán đối với C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₃ 407,2335, thực tế 407,2344.
22-2a	axit (+)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Chất trung gian 5-3-2b chất đồng phân đối ảnh-1 (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 2,4 phút).	
22-2b	axit (-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Chất trung gian 5-3-2b chất đồng phân đối ảnh-2 (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 4,4 phút).	

Ví dụ 23:



Ví dụ 23a; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitril

Thêm TFA (0,5ml) vào dung dịch *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-1), chất trung gian 5-3-3b đỉnh-1 (*t_r* = 1,7 phút), (25mg, 0,050mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong khoảng 3 giờ, và sau đó làm ngừng bằng NaHCO₃ chứa nước 5% ở cùng nhiệt độ. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 9,06 (br. s., 1H), 7,72 (s, 4H), 7,20 (t, *J*=2,57 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (dd, *J*=2,40, 2,60 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (d, *J*=12,01 Hz, 1H), 3,56 - 3,58 (m, 1H), 3,53 (dd, *J*=2,80, 11,60 Hz, 1H), 3,46 (dq, *J*=1,56, 6,97 Hz, 2H), 3,25 (d, *J*=12,10 Hz, 1H), 2,52 (td, *J*=3,56, 11,76 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 1,83 - 1,89 (m, 1H), 1,72 (td, *J*=2,84, 13,94 Hz, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 1H), 1,46 -

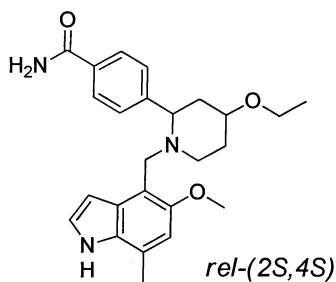
1,55 (m, 1H), 1,18 (t, $J=6,97$ Hz, 3H). HRMS tính toán đối với $C_{25}H_{30}N_3O_2$ (M+H)⁺ 404,2338, thực tế 404,2333.

Ví dụ 23b; (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril

Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-2), chất trung gian 5-3-3b đỉnh-2 ($t_r = 3,4$ phút), tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 23a. Dữ liệu phân tích; giống như Ví dụ 23a.

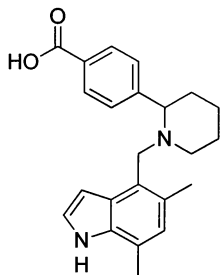
Ví dụ 24:

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ *tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh-1), chất trung gian 5-3-3b đỉnh-1 ($t_r = 1,7$ phút), tương tự với quy trình điều chế ví dụ 8. ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 9,83 (br. s., 1H), 7,85 (d, $J=8,44$ Hz, 2H), 7,57 (br. d, $J=7,80$ Hz, 2H), 7,28 (br. s., 1H), 7,13 (dd, $J=2,60, 2,70$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 - 6,56 (m, 1H), 6,39 (br. s., 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (d, $J=11,98$ Hz, 1H), 3,50 (br. s., 1H), 3,42 - 3,48 (m, 1H), 3,38 (q, $J=6,97$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J=12,00$ Hz, 1H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 1,78 - 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,73 (m, 2H), 1,36 - 1,53 (m, 1H), 1,09 (t, $J=6,97$ Hz, 3H); HRMS tính toán đối với $C_{25}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺ 422,2444, thực tế 422,2435.

Ví dụ 25:



Ví dụ 25a; axit (+)-4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic

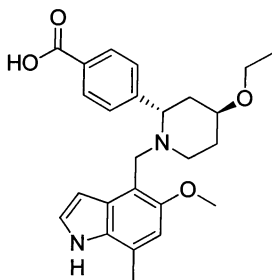
Khuấy hỗn hợp metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-1), chất trung gian 6-1b đỉnh-1 ($t_r = 2,6$ phút), (150mg, 0,398mmol) và KOH (50mg, 0,891mmol) trong THF (1ml) ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp này. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,95 (d, $J=8,59$ Hz, 2H), 7,58 (br. d, $J=7,80$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=3,00$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,08 (br. s., 1H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 4,13 (d, $J=13,60$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J=13,60$ Hz, 1H), 3,27 (br. d, $J=12,40$ Hz, 1H), 3,07 - 3,17 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,92 - 2,03 (m, 5H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,44 - 1,61 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 363,2073, thực tế 363,2064.

Ví dụ 25b; axit (-)-4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic

Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ chất đồng phân đối ảnh tương ứng, metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2), chất trung gian 6-1 đỉnh-2 ($t_r = 4,1$ phút), tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 25a. Dữ liệu phân tích; giống như ví dụ 25a.

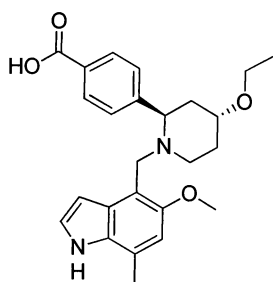
Ví dụ 26:

Ví dụ 26a; axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic ((+) là muối TFA)



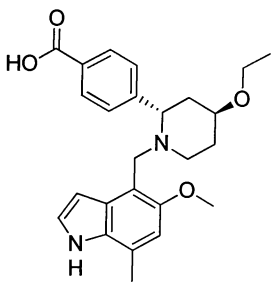
Khuấy hỗn hợp methyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 6-2b đỉnh-1 ($t_r = 1,9$ phút), (84mg, 0,192mmol) và LiOH trong H₂O (1ml, 1mmol) trong THF (1ml)/MeOH (2ml) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. Xác định hóa lập thể tuyệt đối bằng cách so sánh với quá trình tổng hợp chất đồng phân đối ảnh tinh khiết trong Ví dụ 26c. ¹H NMR (Muối TFA, 400 MHz, D₂O) δ 8,12 (d, $J=8,19$ Hz, 2H), 7,66 (br. d, $J=8,20$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=3,06$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,25 (d, $J=3,06$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J=4,28, 11,49$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J=13,00$ Hz, 1H), 3,87 - 3,98 (m, 2H), 3,53 - 3,69 (m, 5H), 3,38 - 3,50 (m, 1H), 3,20 - 3,35 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 - 2,33 (m, 2H), 2,08 (br. d, $J=15,70$ Hz, 1H), 1,82 - 1,99 (m, 1H), 1,28 (t, $J=7,03$ Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₆H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 423,2284, thực tế 423,2263.

Ví dụ 26b; axit 4-((2*R*,4*R*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic ((-) là muối TFA)



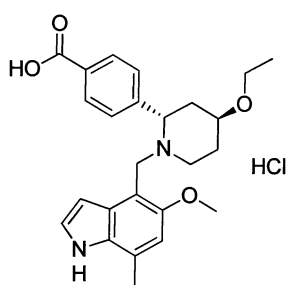
Tổng hợp axit 4-((2*R*,4*R*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic ((-) là muối TFA) từ methyl 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat (chất đồng phân đối ảnh-2), chất trung gian 6-2b đỉnh-2 ($t_r = 3,4$ phút), tương tự với quy trình điều chế Ví dụ 26a. Dữ liệu phân tích; giống như ví dụ 26a.

Ví dụ 26c; axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic ((+) là muối TFA)



Thêm chất trung gian 2-13a, (1,185g, 4,5mmol) trong DCE (20ml) thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3g, 14,15mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 1-3, (1,5g, 5,18mmol) và metyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoat. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 21,5 giờ. Sau đó thêm một lượng bổ sung *tert*-butyl 4-formyl-5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (500mg, 4,50mmol) vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ nữa. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, và sau đó rửa liên tiếp bằng NaHCO_3 chứa nước 5%, H_2O , và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Trộn phần thu được với LiOH trong H_2O (15ml, 15mmol) và THF (10ml)/MeOH (20ml) và khuấy ở 70°C trong 8 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng H_2O , và sau đó axit hóa bằng KHSO_4 chứa nước bán bão hòa và axit xitric. Sau đó bão hòa hỗn hợp này bằng natri clorua. Sau đó chiết hỗn hợp này bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFE}$ (c.a. 9/1). Sau đó làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc, và sau đó cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. Dữ liệu phân tích; giống như ví dụ 26a.

Ví dụ 26d; hydroclorua của axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic



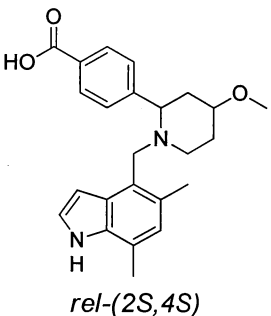
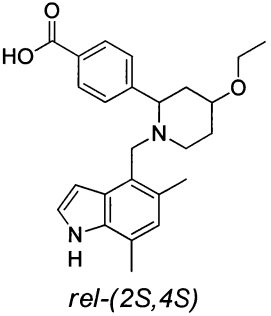
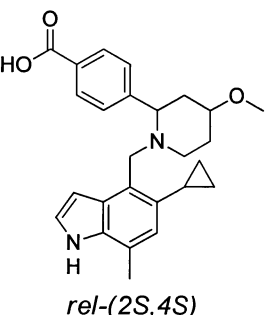
Thêm dung dịch HCl chứa nước nồng độ 5M (500 μl , 2,500mmol) vào dung dịch axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic (620mg, 1,467mmol) trong $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (10/3ml). Sau đó đông khô hỗn hợp này. Sau đó tạo huyền phù hợp chất vô định hình tạo thành trong iPrOH (300ml). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 70°C. Hỗn hợp này trở lại dạng dung dịch sau 1,5 giờ. Khuấy và làm mát dung dịch này đến nhiệt độ phòng trong xấp xỉ 5 giờ. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Sấy khô chất rắn này trong môi trường áp suất chân không cao ở 50°C để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng chất rắn kết tinh. ^1H NMR (Muối HCl, 400 MHz,

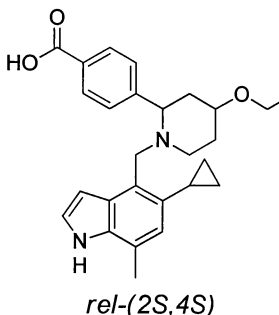
CD₃OD) δ 10,73 (br. s., 1H), 8,23 (d, *J*=8,44 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*=8,44 Hz, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (dd, *J*=1,77, 3,12 Hz, 1H), 4,33 (d, *J*=12,72 Hz, 1H), 4,25 (d, *J*=12,72 Hz, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,67 (m, 4H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,21-2,29 (m, 2H), 1,90-2,15 (m, 2H), 1,31 (t, *J*=6,97 Hz, 3H). Nhiều xạ tia X dạng bột:

Góc	giá trị d	Cường độ	% Cường độ
2-Theta °	Angstrom	Đếm	%
10,0	8,842	2532	41
11,6	7,631	4461	72
15,3	5,783	6231	100
16,5	5,360	4451	71
17,3	5,131	4119	66
20,1	4,418	4812	77
21,0	4,220	5911	95
22,8	3,900	3170	51
23,3	3,815	4537	73
25,3	3,520	3255	52
26,2	3,393	2968	48
31,0	2,887	1556	25

Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tương ứng bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

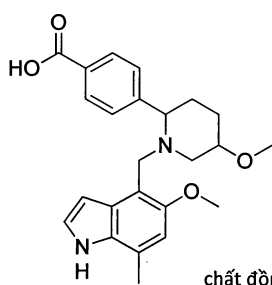
	Tên hóa học		
Ví dụ	cấu trúc	NMR và HRMS	
	Nguyên liệu khởi đầu cho chất đồng phân đối ảnh-a		
	Nguyên liệu khởi đầu cho chất đồng phân đối ảnh-b		
27-1	axit (+) và (-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic		

	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7,81 (d, <i>J</i> =8,08 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,10 Hz, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> =3,03 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,06 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,70 (d, <i>J</i> =12,63 Hz, 1H), 3,59 (br. s., 1H), 3,28 - 3,53 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,74 (br. s., 2H), 2,19 (s, 3H), 1,94 - 2,10 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 1,40 - 1,69 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ 393,2178, thực tế 393,2179.
27-1a	axit (+)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Ví dụ 14a chất đồng phân đối ảnh-1 (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 2,4 phút)	
27-1b	axit (-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Ví dụ 14b chất đồng phân đối ảnh-2 (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 3,4 phút)	
27-2	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	¹ H NMR (Muối TFA, 600 MHz, D ₂ O) δ 8,04 (d, <i>J</i> =7,79 Hz, 2H), 7,73 (br. d, <i>J</i> =7,40 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> =2,84 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,29 (br. s., 1H), 4,64 (br. s., 1H), 4,28 (br. s, 1H), 4,13 (br. s, 1H), 3,97 (br. s, 1H), 3,65 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2H), 3,40 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (br. s., 2H), 2,15 (br. s., 3H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 1,90 (br. s., 1H), 1,29 (t, <i>J</i> =7,02 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ 407,2335, thực tế 407,2332.
27-2a	axit 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic (+) là muối TFA) được điều chế từ Chất trung gian 6-2-2b chất đồng phân đối ảnh-1 (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 1,7 phút).	
27-2b	axit 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-ethoxypiperidin-2-yl)benzoic ((-) là muối TFA) được điều chế từ Chất trung gian 6-2-2b chất đồng phân đối ảnh-2 (đỉnh-2, <i>t_r</i> = 4,4 phút).	
27-3	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7,81 (br. d, <i>J</i> =8,30 Hz, 2H), 7,51 (br. d, <i>J</i> =7,80 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> =3,28 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,16 (br. s., 1H), 4,15 - 4,46 (m, 2H), 3,97 (br. s., 1H), 3,66 (br. s., 1H), 3,24 (s, 3H), 2,96 - 3,20 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (br. s., 2H), 1,90 (br. d, <i>J</i> =15,40 Hz, 1H), 1,70 (br. s., 1H), 1,45 (br. s., 1H), 0,66 (br. s., 1H), 0,55 (br. s., 1H), 0,14 (br. s., 1H), - 0,11 (br. s., 1H). HRMS tính toán đối với C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ 419,2335, thực tế 419,2335.
27-3a	axit (-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Chất trung gian 6-2-3b chất đồng phân đối ảnh-1 (đỉnh-1, <i>t_r</i> = 2,0 phút)	

27-3b	axit (+)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Chất trung gian 6-2-3b chất đồng phân đối ảnh-2 (đỉnh-2, $t_r = 4,3\text{Min}$)	
27-4	axit (+) và (-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ 8,03 (d, $J=8,25$ Hz, 2H), 7,71 (br. d, $J=7,80$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=2,93$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,32 (br. s., 1H), 4,63 - 4,73 (m, 1H), 4,52 (d, $J=12,30$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J=12,30$ Hz, 1H), 3,98 (br. s., 1H), 3,65 (q, $J=7,00$ Hz, 2H), 3,42 - 3,56 (m, 1H), 3,34 (br. d, $J=11,00$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 - 2,40 (m, 2H), 2,10 (d, $J=15,31$ Hz, 1H), 1,92 (br. s., 1H), 1,61 (br. s., 1H), 1,29 (t, $J=7,00$ Hz, 3H), 0,87 (br. s., 1H), 0,76 (br. s., 1H), 0,34 (br. s., 1H), 0,08 (br. s., 1H). HRMS tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$ 433,2491, thực tế 433,2482.
27-4a	axit (+)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Chất trung gian 6-2-4b chất đồng phân đối ảnh-1 và được phân lập ở dạng muối TFA (đỉnh-1, $t_r = 1,3\text{Min}$)	
27-4b	axit (-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic được điều chế từ Chất trung gian 6-2-4b chất đồng phân đối ảnh-2 và được phân lập ở dạng muối TFA (đỉnh-2, $t_r = 2,9$ phút)	

Ví dụ 28:

axit ($\pm$)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1)

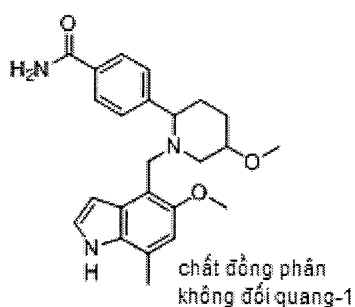


Khuấy hỗn hợp $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (200mg, 0,716mmol) và ($\pm$)-*tert*-butyl 4-((2-(4-xyanophenyl)-5-metoxypiperidin-1-yl)metyl)-5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 4-4-19, (60mg, 0,154mmol) trong $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0,5/2ml) ở 100°C trong 36 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng. Axit hóa lớp nước bằng AcOH . Lọc hỗn hợp qua nút chứa Celite, được tráng bằng $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (khoảng 4/1). Tinh sạch phần lọc được chứa nước này bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. $^1\text{H NMR}$ (Muối TFA, 400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d,

$J=8,31$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=8,31$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=3,06$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,22 (d, $J=3,06$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J=2,81, 12,23$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J=12,80$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J=12,96$ Hz, 1H), 3,59-3,71 (m, 4H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,99 (dd, $J=11,50, 11,60$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (br. d, $J=13,60$ Hz, 1H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{24}H_{29}N_2O_4$ (M+H)⁺ 409,2127, thực tế 409,2117.

Ví dụ 29:

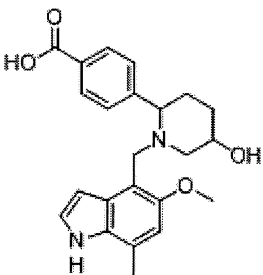
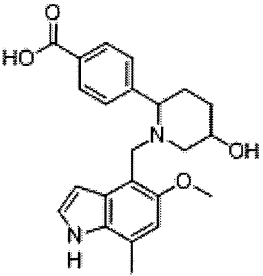
(±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid
(chất đồng phân không đối quang-1)



Phân lập hợp chất tiêu đề này trong quá trình tổng hợp Ví dụ 28 như một sản phẩm phụ. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10,77 (br. s., 1H), 8,09 (d, $J=8,44$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,44$ Hz, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,31-6,34 (m, 1H), 4,50 (dd, $J=2,87, 12,29$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=12,59$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J=12,59$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,03-3,12 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 1,99-2,13 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{24}H_{30}N_3O_3$ (M+H)⁺ 408,2280, thực tế 408,2287.

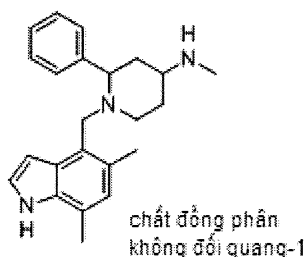
Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tương ứng bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

Ví dụ	Tên hóa học	
	cấu trúc hóa học	Nguyên liệu khởi đầu NMR và HRMS
30-1	axit (±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-2)	
		Chất trung gian 4-4-20

		^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,90-7,99 (m, 2H), 7,60 (br. d, $J=7,90$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J=2,93$ Hz, 1H), 6,71 (br. d, $J=7,30$ Hz, 1H), 6,18-6,24 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, $J=12,30$ Hz, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,21 (br. d, $J=1,20$ Hz, 3H), 2,29-2,43 (m, 4H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 409,2127, thực tế 409,2119.
30-2	axit ($\pm$)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1)	
	 chất đồng phân không đối quang-1	Chất trung gian 4-5 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,99 (br. d, $J=8,15$ Hz, 2H), 7,63 (br. d, $J=8,15$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=3,11$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,29 (d, $J=3,11$ Hz, 1H), 3,93-4,04 (m, 1H), 3,81-3,92 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58-3,79 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,44-2,66 (m, 1H), 2,15 (br. d, $J=11,50$ Hz, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,92 (br. s., 1H), 1,50-1,64 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 395,1953, thực tế 395,1971.
	axit ($\pm$)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-2)	
30-3	 chất đồng phân không đối quang-2	Chất trung gian 4-6 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,98 (br. d, $J=8,30$ Hz, 2H), 7,61 (br. d, $J=7,90$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J=3,06$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,28 (d, $J=3,06$ Hz, 1H), 3,73-3,82 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (br. d, $J=10,30$ Hz, 1H), 3,37 (br. d, $J=12,30$ Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (app. br. t, $J=10,90$ Hz, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,41-1,54 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 395,1953, thực tế 395,1965.

Ví dụ 31:

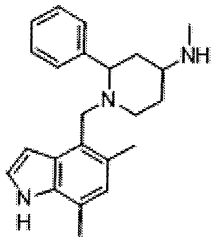
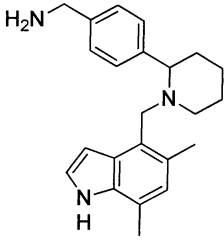
(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-metyl-2-phenylpiperidin-4-amin-(chất đồng phân không đối quang-1)

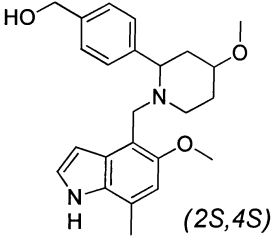


Thêm LiAlH_4 (60mg, 1,581mmol) vào dung dịch của (±)-benzyl (1-((5,7-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)carbamate (chất đồng phân không đối quang-1), chất trung gian 3-2-2, (100mg, 0,161mmol) trong THF (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C. Sau đó làm ngừng phản ứng bằng H_2O (60ul), NaOH chứa nước 15% (60ul), và H_2O (120ul). Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng THF. Sau đó, lọc hỗn hợp này qua nút chứa Celite®, được tráng bằng THF. Sau đó cô đặc phần lọc được. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (d, $J=7,30$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J=7,30, 7,80$ Hz, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,14 (d, $J=3,30$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,54 (d, $J=3,28$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J=3,16, 11,49$ Hz, 1H), 3,29 (br. d, $J=12,10$ Hz, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,39 (br. s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,83 - 1,90 (m, 1H), 1,68 - 1,77 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 348,2440, thực tế 348,2426.

Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu thích hợp bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

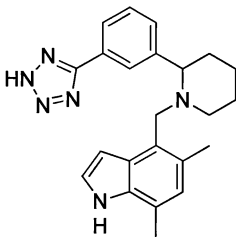
Ví dụ	tên hóa học	
	cấu trúc hóa học	Nguyên liệu khởi đầu
		NMR và HRMS
32-1	(±)-1-((5,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)- <i>N</i> -metyl-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-2)	
	Chất trung gian 3-2-3	
	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (br. d, $J=7,10$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J=7,30, 8,10$ Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (d, $J=3,15$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (d, $J=3,15$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,11 - 3,20	

	 chất đồng phân không đối quang-2	(m, 2H), 2,85 (td, $J=3,35$, 12,00 Hz, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 1H), 1,77 - 1,85 (m, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,23 - 1,35 (m, 1H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{30}N_3$ ($M+H$) ⁺ 348,2440, thực tế 348,2430.
32-2	(±)- (4-(1-((5,7-dimetyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanamin	
		Chất trung gian 3-2-11 ¹H NMR (Muối TFA, 400 MHz, D₂O) δ 7,64 (br. d, $J=7,94$ Hz, 2H), 7,55 (br. d, $J=7,94$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=3,03$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,17 (br. s., 1H), 4,36 - 4,42 (m, 1H), 4,24 (d, $J=13,40$ Hz, 1H), 4,12 - 4,18 (m, 3H), 3,34 (br. d, $J=12,10$ Hz, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98 - 2,11 (m, 5H), 1,72 - 1,89 (m, 2H), 1,50 - 1,68 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{30}N_3$ ($M+H$)⁺ 348,2434, thực tế 348,2434.

32-3	(4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol	
	 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)	Ví dụ 21b
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,79 (br. d, <i>J</i> =8,60 Hz, 2H), 7,63 (br. d, <i>J</i> =7,90 Hz, 2H), 7,19 (app. t, <i>J</i> =2,81 Hz, 1H), 7,02 (br. s., 1H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i> =2,08, 3,18 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, <i>J</i> =11,92 Hz, 1H), 3,43 - 3,54 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (d, <i>J</i> =11,92 Hz, 1H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 1,86 - 1,89 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₇ H ₃₆ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 466,2706, thực tế 466,2696.

Ví dụ 33:

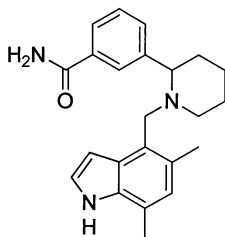
(±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol



Khuấy hỗn hợp của (±)-*tert*-butyl 4-((2-(3-xyanophenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 4-7, (130mg, 0,293mmol), NaN₃ (58mg, 0,88mmol) và CdCl₂ (11mg, 0,06mmol) trong DMF (1,5ml) ở 100°C trong 6 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H₂O (hai lần), và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (Muối HCl, 400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 - 8,31 (m, 2H), 7,54 - 7,74 (m, 2H), 7,25 (d, *J*=2,78 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (br. s., 1H), 4,53 (br. d, *J*=10,10 Hz, 1H), 4,38 (d, *J*=13,40 Hz, 1H), 4,30 (d, *J*=13,40 Hz, 1H), 3,54 (br. d, *J*=11,90 Hz, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 2,13 - 2,21 (m, *J*=13,40 Hz, 1H), 2,09 (br. s., 3H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 1,72 - 1,96 (m, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₃H₂₇N₆ (M+H)⁺ 385,2141, thực tế 385,2142.

Ví dụ 34:

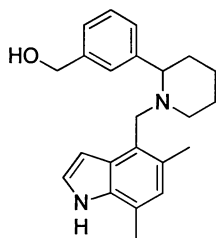
(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid



Khuấy hỗn hợp của (±)-metyl 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 4-8, (80mg, 0,212mmol), CaCl_2 (100mg, 0,901mmol), và NH_4OH (33%, 10M) trong MeOH (10ml) ở 80°C trong khoảng 16 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Sau đó, rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng H_2O (hai lần), và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,80$ Hz, 1H), 7,74 (br. d, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=7,60$, 7,80 Hz, 1H), 7,14 (d, $J=3,28$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,49 (d, $J=3,20$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,14 - 3,25 (m, $J=11,40$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J=11,62$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16 - 2,28 (m, 3H), 1,93 - 2,15 (m, 1H), 1,65 - 1,89 (m, 3H), 1,34 - 1,63 (m, 3H); HRMS tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 362,2232, thực tế 362,2223.

Ví dụ 35:

(±)-3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol

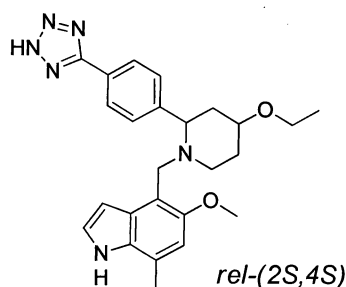


Khuấy hỗn hợp của (±)-metyl 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat, chất trung gian 4-8, (230mg, 0,611mmol) và NaBH_4 (200mg, 5,29mmol) trong THF/MeOH (10ml/5ml) trong môi trường điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc một phần hỗn hợp này. Sau đó pha loãng phần thu được bằng EtOAc. Sau đó rửa liên tiếp hỗn hợp này bằng H_2O và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (HC-A) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,82 (br. s., 1H), 7,46 (br. s.,

1H), 7,37 (br. d, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=7,30, 7,60$ Hz, 1H), 7,22 (br. d, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,20 (br. dd, $J=2,80, 3,00$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (dd, $J=2,02, 2,80$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J=5,81$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J=5,81$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J=12,13$ Hz, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 2H), 2,57 - 2,66 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,54 - 1,75 (m, 3H), 1,46 (br. d, $J=8,30$ Hz, 1H), 1,26 - 1,41 (m, 2H); HRMS tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_2O$ (M+H)⁺ 349,2280, thực tế 349,2276.

Ví dụ 36:

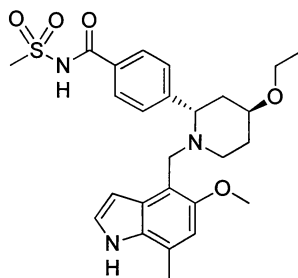
(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol:



Thêm NaN_3 (30mg, 0,461mmol), sau đó là hydrat của axit phosphomolybdic (CAS: 51429-74-4, 30mg, 0,099mmol) vào dung dịch của (±)-*tert*-butyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-xyanophenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 5-3-3a, (50mg, 0,099mmol) trong DMF (1ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 3 ngày, và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Sau đó, lọc hỗn hợp này qua nút chứa silica gel, được tráng bằng EtOAc/MeOH (khoảng 4/1). Sau đó cô đặc phần lọc được. Tinh sạch phần thu được bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,11 (br. d, $J=7,80$ Hz, 2H), 7,68 (br. d, $J=8,10$ Hz, 2H), 7,36 (br. s., 1H), 6,75 (br. s., 1H), 6,30 (br. s., 1H), 4,51 (br. s., 1H), 4,15 - 4,26 (m, 1H), 3,91 - 4,01 (m, 2H), 3,60 - 3,71 (m, 5H), 3,14 - 3,41 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 - 2,35 (m, 2H), 1,86 - 2,12 (m, 2H), 1,29 (t, $J=6,82$ Hz, 3H); HRMS tính toán đối với $C_{25}H_{31}N_6O_2$ (M+H)⁺ 447,2508, thực tế 447,2489.

Ví dụ 37:

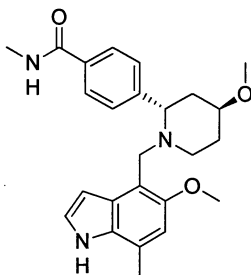
(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-*N*-(metylsulfonyl)benzamid



Thêm metansulfonamid (33,1mg, 0,348mmol) và HATU (97mg, 0,255mmol), sau đó là Et₃N (0,097ml, 0,696mmol) vào dung dịch axit 4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic, ví dụ 26a, (98mg, 0,232mmol) trong DMF (1ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Thêm một lượng bổ sung metansulfonamid (20mg, 0,21mmol) vào hỗn hợp này, và sau đó khuấy hỗn hợp này trong 48 giờ. Ngừng phản ứng bằng MeOH /H₂O (khoảng 1/1), tinh sạch bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,81 (br. s., 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 3H), 3,16 - 3,10 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,31 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); HRMS tính toán đối với C₂₆H₃₄N₃O₅S (M+H)⁺ 500,2219, thực tế 500,2207.

Ví dụ 38:

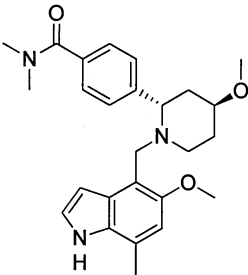
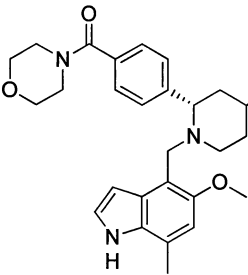
4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-*N*-metylbenzamid

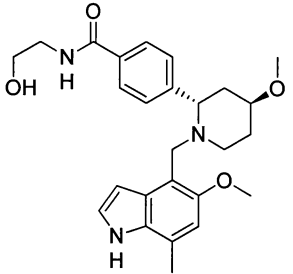
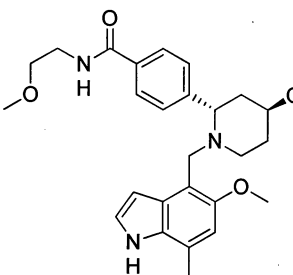


Thêm dung dịch EDC-HCl (20mg, 0,104mmol) và HOAt (10mg, 0,073mmol) trong DMF (0,5ml) vào dung dịch axit 4-(4-metoxi-1-(2*S*,4*S*-(5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic, ví dụ 21b, (30mg, 0,073mmol) và metylamin (trong THF, 100μl, 0,2mmol) trong DMF (0,5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Sau đó thêm một lượng bổ sung EDC-HCl (20mg, 0,104mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Ngừng phản ứng bằng H₂O.

Tinh sạch hỗn hợp này bằng RP-HPLC (HC-B) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,78 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 7,63 (br. d, $J=8,10$ Hz, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (dd, $J=2,10$, 3,10 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, $J=11,98$ Hz, 1H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (d, $J=11,98$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J=4,77$ Hz, 3H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 1,44 - 1,55 (m, 1H) HRMS tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 422,2444, thực tế 422,2430.

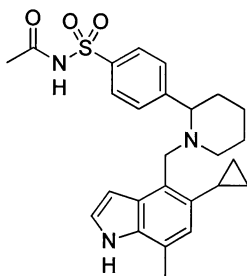
Các ví dụ sau được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tương ứng bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự mà được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế nêu trên:

Ví dụ	Tên hóa học	
	Cấu trúc hóa học	Nguyên liệu khởi đầu
		NMR; HRMS
39-1	4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)- <i>N,N</i> -dimetylbenzamid	
		Ví dụ 21b và dimetylamin
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,60 (br. d, <i>J</i> =7,90 Hz, 2H), 7,39 (br. d, <i>J</i> =8,40 Hz, 2H), 7,19 (dd, <i>J</i> =2,80, 2,90 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> =2,08, 3,06 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (d, <i>J</i> =12,23 Hz, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,25 (d, <i>J</i> =11,40 Hz, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 6H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 3H), 1,46 - 1,56 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₆ H ₃₄ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ 436,2600, thực tế 436,2589.
39-2	(4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)metanon	
		Ví dụ 21b và morpholin
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9,07 (br. s., 1H), 7,61 (br. d, <i>J</i> =7,80 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> =2,81, 2,93 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,50 - 6,58 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,31 - 3,70 (m, 11H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (d, <i>J</i> =11,70 Hz, 1H), 2,48 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 1,86 - 1,91 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C ₂₈ H ₃₆ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 478,2706, thực tế 478,2696.

39-3	<i>N</i>-(2-hydroxyetyl)-4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid 	Ví dụ 21b và 2-etanolamin ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,06 (br. s., 1H), 7,82 (br. d, <i>J</i>=8,60 Hz, 2H), 7,64 (br. d, <i>J</i>=8,10 Hz, 2H), 7,20 (app. t, <i>J</i>=2,81 Hz, 1H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i>=2,10, 3,20 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 - 3,66 (m, 3H), 3,41 - 3,52 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (d, <i>J</i>=12,00 Hz, 1H), 3,10 - 3,17 (m, 1H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 1,87 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,80 (m, 2H), 1,44 - 1,56 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₆H₃₄N₃O₄ (M+H)⁺ 452,2549, thực tế 452,2532.
39-4	4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metyl-1<i>H</i>-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-<i>N</i>-(2-metoxietyl)benzamid 	Ví dụ 21b và 2-metoxietylamin ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,79 (br. d, <i>J</i>=8,60 Hz, 2H), 7,63 (br. d, <i>J</i>=7,90 Hz, 2H), 7,19 (app. t, <i>J</i>=2,81 Hz, 1H), 7,02 (br. s., 1H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i>=2,08, 3,18 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, <i>J</i>=11,92 Hz, 1H), 3,43 - 3,54 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (d, <i>J</i>=11,92 Hz, 1H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 1,86 - 1,89 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 1H); HRMS tính toán đối với C₂₇H₃₆N₃O₄ (M+H)⁺ 466,2706, thực tế 466,2696.

Ví dụ 40:

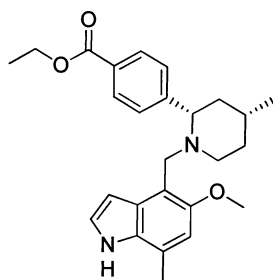
(±)-*N*-((4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)axetamid



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này từ ($\pm$)-*tert*-butyl 4-((2-(4-(*N*-axetylsulfamoyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat, chất trung gian 3-2-26, tương tự với quy trình điều chế ví dụ 22. ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10,55 (br. s., 1H), 9,98 (br. s., 1H), 8,01 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,24 (app. t, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=2,0, 3,1$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,84 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J=3,0, 10,6$ Hz, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 0,89 - 0,79 (m, 1H), 0,76 - 0,69 (m, 1H), 0,62 - 0,54 (m, 1H), 0,20 - 0,12 (m, 1H). HRMS tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 466,2159, thực tế 466,2140.

Ví dụ 41:

Etyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzoat

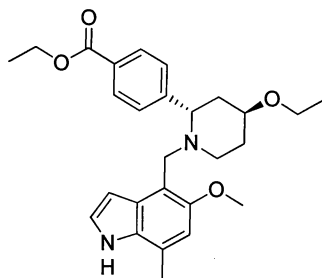


Thêm AcCl (2,0ml) vào dung dịch EtOH (200ml), và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 5 min. Thêm axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metylpiperidin-2-yl)benzoic, ví dụ 20a, (300mg, 0,764mmol), vào dung dịch này và sau đó khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ trong môi trường điều kiện hồi lưu. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Sau đó bazơ hóa hỗn hợp này bằng NaHCO_3 chứa nước bão hòa, và sau đó cô đặc để loại bỏ EtOH . Sau đó chiết hỗn hợp này bằng EtOAc . Sau đó, rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (heptan/ EtOAc = 100:0 đến 40:60) để thu được hợp chất tiêu đề này. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J=8,46$ Hz, 2 H) 7,65 (d, $J=7,71$ Hz, 2 H) 7,19 (d, $J=3,03$ Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,40 (d, $J=3,16$ Hz, 1 H) 4,38 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 3,75-3,81 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H) 3,20-3,27 (m, 2 H) 3,21 (d, $J=12,00$ Hz, 1 H) 3,02 (d, $J=12,38$ Hz, 1 H)

2,45 (s, 3 H) 2,18 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 1,70 (d, $J=12,63$ Hz, 1 H) 1,49 - 1,63 (m, 2 H) 1,40 (t, $J=7,14$ Hz, 3 H) 1,26 - 1,36 (m, 1 H) 0,90 (d, $J=6,32$ Hz, 3 H). HRMS tính toán đối với $C_{26}H_{33}N_2O_3$ (M+H) 421,2491, thực tế 421,2475.

Ví dụ 42:

Etyl 4-((2S,4S)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1H-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoat



Tổng hợp hợp chất tiêu đề này tương tự như được mô tả trong ví dụ 41 bắt đầu từ axit 4-((2S,4S)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1H-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic, ví dụ 26c. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=8,08$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=3,12$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,40 (d, $J=3,12$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J=7,12$ Hz, 2H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,64-1,88 (m, 3H), 1,40 (t, $J=7,12$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J=7,01$ Hz, 3H). HRMS tính toán đối với $C_{27}H_{35}N_2O_4$ (M+H) $^+$ 451,2597, thực tế 451,2603.

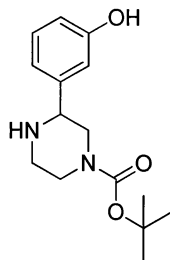
Ví dụ sinh học 1: Thử nghiệm ELISA với yếu tố bổ thể B của người

Phức CVF-Bb được chuẩn bị từ yếu tố nọc độc của rắn hổ mang (1 μ M), yếu tố bổ thể B của người tái tổ hợp (được biểu hiện trong tế bào của ruồi giấm *drosophila* và được tinh sạch bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn) và yếu tố bổ thể D của người (được biểu hiện trong *E. coli*, được phục hồi cuộn gấp và được tinh sạch bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn). Ủ phức CVF-Bb ở nồng độ 3nM với hợp chất thử nghiệm ở nhiều nồng độ khác nhau trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong PBS độ pH là 7,4 chứa $MgCl_2$ nồng độ 10mM và CHAPS 0,05% (khối lượng/thể tích w/v). Thêm cơ chất của bổ thể C3 của người tinh sạch vào huyết tương đến nồng độ cuối là 1 μ M. Sau khi ủ 1 giờ ở nhiệt độ phòng, phản ứng enzym này bị dừng lại do việc thêm cocktail của các chất ức chế pan-proteaza. Sản phẩm của phản ứng này, C3a, được định lượng bằng phương

pháp thử nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn kết enzym. Giá trị IC_{50} được tính toán từ phần trăm ức chế hoạt động của CVF-Bb có dạng hàm của nồng độ của hợp chất thử nghiệm.

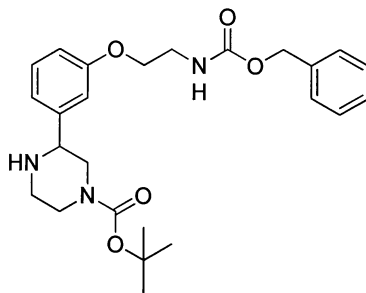
Ví dụ sinh học 2: Thử nghiệm ELISA với yếu tố bổ thể B TR-FRET của người

Ví dụ sinh học 2.1. (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat



Phân tách được chất đồng phân đối ảnh của ($\pm$)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (CAS: 889956-76-7) bằng HPLC không đối xứng sử dụng cột CHIRALPAK AD với heptan/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0,1 dietylamin để thu được (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (t_r = 9,7 phút) và (-) hoặc (+)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (t_r = 15,7 phút).

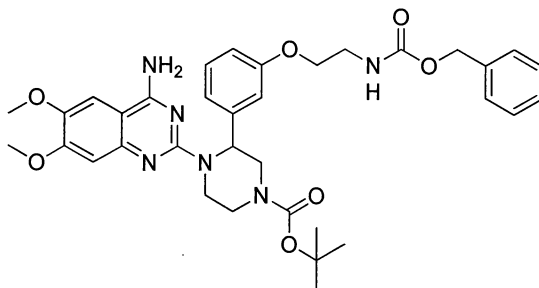
Ví dụ sinh học 2.2. (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Hòa tan (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (t_r = 9,7 phút) (Ví dụ sinh học 2.1) (300mg, 1,078mmol) và benzyl 2-hydroxyethylcarbamate (210mg, 1,078mmol) trong THF (10ml). Thêm tributylphosphin (0,404ml, 1,617mmol), và sau khi làm lạnh đến 0°C, thêm từng giọt DEAD 40% trong toluen (0,640ml, 1,617mmol). Khuấy phản ứng trong 2 giờ ở 0°C, sau đó trong khoảng 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ chứa nước. Tách lớp và chiết lớp nước bằng AcOEt. Sấy pha hữu cơ qua $mgSO_4$ và cô đặc trong môi trường chân không. Tinh sạch phần thu được bằng HPLC thu sản phẩm (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10

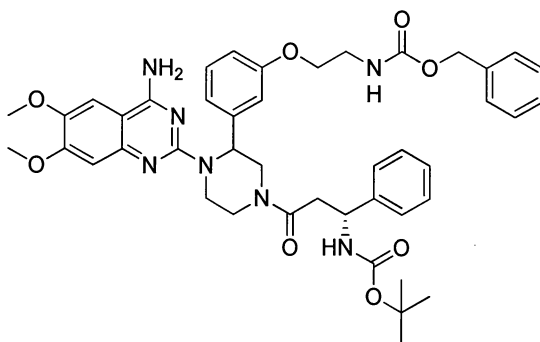
C18, CH₃CN/H₂O (0,1% TFA)) để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 455,2 (M+H).

Ví dụ sinh học 2.3. (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Khuấy dung dịch 2-clo-6,7-dimethoxyquinazolin-4-amin (CAS: 23680-84-4) (105mg, 0,439mmol) và (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat (100mg, 0,220mmol) trong isoamyl ancol (5ml) trong 16 giờ ở 135°C. Sau khi làm bay hơi, tinh sạch phần thu được bằng HPLC thu sản phẩm (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (0,1% TFA)) để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 659,2 (M+H).

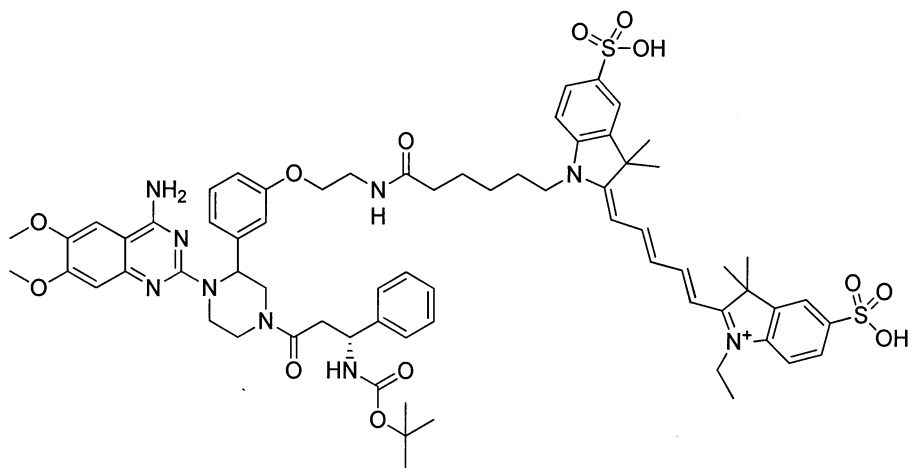
Ví dụ sinh học 2.4. (+) hoặc (-)-*tert*-butyl ((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)-3-oxo-1-phenylpropyl)carbamate



Hòa tan (+) hoặc (-)-*tert*-butyl 4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat (60mg, 0,078mmol) trong dung dịch HCl nồng độ 4N trong dioxan (5ml) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần tạo thành trong DMF (3ml), và thêm axit (*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoic (21,0mg, 0,079mmol),

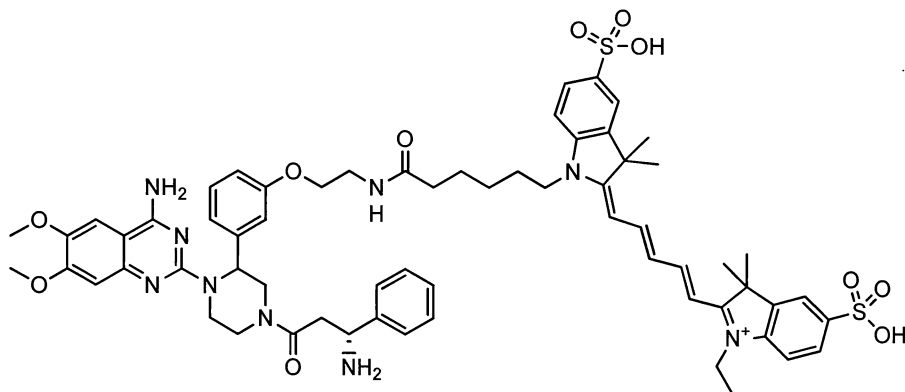
DIPEA (0,041ml, 0,238mmol) và HATU (60,2mg, 0,158mmol). Khuấy dung dịch này trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc và làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không. Tinh sạch phần thu được bằng HPLC thu sản phẩm (Waters SunFire™ Prep C18 OBD, CH₃CN/H₂O (0,1% TFA)) để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 806,2 (M+H).

Ví dụ sinh học 2.5. (+) hoặc (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-((*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-yliden)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium



Hòa tan (+) hoặc (-)-*tert*-butyl ((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-3-(3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)-3-oxo-1-phenylpropyl)carbamate (17mg, 0,021mmol) trong EtOH (5ml), và thêm Pd/C (2,24mg, 2,109μmol). Khuấy phản ứng trong môi trường H₂ trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc và làm bay hơi hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần thu được trong DMF (2ml), và 2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2,5-dioxypyrolidin-1-yl)oxy)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-yliden)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-3*H*-indol-1-ium-5-sulfonat (Cy-5, CAS: 146368-14-1) (13,32mg, 0,020mmol), DIPEA (0,018ml, 0,101mmol) và thêm HATU (15,40mg, 0,040mmol). Khuấy dung dịch này trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không và tinh sạch bằng HPLC thu sản phẩm (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (0,1% TFA)) để thu hợp chất tiêu đề này. MS (ESI+) m/z 656,1 (M/2).

Ví dụ sinh học 2.6. (+) hoặc (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-phenylpropanoyl)-1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-yliden)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-ium



Hòa tan (+) hoặc (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-((*R*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-yliden)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-i (4mg, 3,05μmol) trong dung dịch HCl nồng độ 4N trong dioxan (3ml) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh sạch hỗn hợp này bằng HPLC thu sản phẩm (Waters Sunfire™ C18 OBD, CH₃CN/H₂O (0,1% TFA)) để thu hợp chất tiêu đề này. Các phân đoạn được kết hợp và được làm bay hơi đến khô. Hòa tan phần thu được trong lượng CH₃CN nhỏ nhất và thêm dung dịch HCl chứa nước nồng độ 1M (3ml, 3,00mmol). Sau đó làm bay hơi hỗn hợp để thu được hợp chất tiêu đề này ở dạng muối HCl. ¹H NMR (muối HCl, 400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,37-7,47 (m, 5 H), 7,07-7,28 (m, 4 H), 6,86-6,95 (m, 3 H), 6,68 (t, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 6,38 (dd, *J* = 4,5, 18,4 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 5,95 (br. s, 1 H), 4,76-4,84 (m, 1 H), 4,68-4,71 (m, 1 H), 4,46-4,57 (m, 1 H), 4,18-4,31 (m, 3 H), 4,05-4,11 (m, 3 H), 3,80-4,00 (m, 8 H), 3,41-3,60 (m, 3 H), 3,06-3,09 (m, 2 H), 2,84 (dd, *J* = 3,8, 22,5 Hz, 1 H), 2,12-2,22 (m, 2 H), 1,75-1,86 (m, 2 H), 1,73 (s, 6 H), 1,70 (s, 6 H), 1,59-1,69 (m, 2 H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,29-1,37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606,1 (M/2); Thiết bị: Waters UPLC Acquity; cột: Acquity HSS T3 1,8μm 2,1x50mm ở 50°C, dung môi rửa giải A: nước +

0,05 % HCOOH + 3,75mM amoni axetat, B: CH₃CN + 0,04 % HCOOH, Gradien: 5% đến 98% B trong 1,4 min, tốc độ chảy: 1,0ml/min; thời gian lưu: 0,64 min.

Ví dụ sinh học 2.7. Yếu tố B của người tái tổ hợp (được biểu hiện trong tế bào của ruồi giấm *drosophila* và được tinh sạch bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn) được đánh dấu bằng biotin (10nM), streptavidin được đánh dấu europi (5nM) và (+) hoặc (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-phenylpropanoyl)-1-(4-amino-6,7-dimetoxyquinazolin-2-yl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-yliden)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-yl) (Ví dụ sinh học 2.6, 240nM có hoạt tính kháng yếu tố B khi được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm của ví dụ sinh học 1) (75nM) được ủ với hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau lên đến 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong Tris/HCl nồng độ 20mM, độ pH là 7,4, 0,005% (thể tích/thể tích) Tween20.

Sự giảm bị giới hạn thời gian của cường độ huỳnh quang liên quan đến sự cạnh tranh giữa các phối tử yếu tố B đánh dấu và không đánh dấu được ghi lại ở cả hai bước sóng 620nm và 665nm, 70μs sau khi kích thích phát xạ ở bước sóng 337nm sử dụng máy đo huỳnh quang vi đĩa (microplate spectrofluorimeter). Giá trị IC₅₀ được tính toán từ sự dịch chuyển phần trăm ức chế của yếu tố bổ thể B-(+) hoặc (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-phenylpropanoyl)-1-(4-amino-6,7-dimetoxyquinazolin-2-yl)piperazin-2-yl)phenoxy)ethyl)amino)-6-oxohexyl)-3,3-dimethyl-5-sulfoindolin-2-yliden)penta-1,3-dien-1-yl)-1-ethyl-3,3-dimethyl-5-sulfo-3*H*-indol-1-yl) (Ví dụ sinh học 2.6, 240nM có hoạt tính kháng yếu tố B khi được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm của ví dụ sinh học 1) có dạng hàm của nồng độ của hợp chất thử nghiệm.

Hợp chất theo sáng chế là có hiệu quả với việc ức chế yếu tố B. Dữ liệu trong bảng 1 thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm của ví dụ sinh học 2.

Bảng 1

Ví dụ số	IC ₅₀ (μM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (μM)
Ví dụ 1	>100	Ví dụ 17-24	0,035
Ví dụ 2b (+)	>100	Ví dụ 17-25	0,045
Ví dụ 2b (-)	7,9	Ví dụ 17-26	4,6
Ví dụ 3	6	Ví dụ 17-27	>100
Ví dụ 4b (+)	67	Ví dụ 17-28	0,16

Ví dụ số	IC ₅₀ (μM)
Ví dụ 4b (-)	0,72
Ví dụ 5-1	7,2
Ví dụ 5-2	7,9
Ví dụ 5-3	2,6
Ví dụ 5-4	0,18
Ví dụ 5-5	3,5
Ví dụ 5-6	0,66
Ví dụ 5-7	8,3
Ví dụ 5-8	24
Ví dụ 5-9	7,1
Ví dụ 5-10	1,5
Ví dụ 5-11	1,3
Ví dụ 5-12	0,037
Ví dụ 6	14
Ví dụ 7	9. 4
Ví dụ 8	0,71
Ví dụ 9-1	2
Ví dụ 9-2	0,64
Ví dụ 10	11
Ví dụ 11	0,23
Ví dụ 12	2,3
Ví dụ 13	0,14
Ví dụ 14a	1,7
Ví dụ 15	8,7
Ví dụ 16	0,03
Ví dụ 17-1	0,019
Ví dụ 17-2	0,12
Ví dụ 17-3	0,038

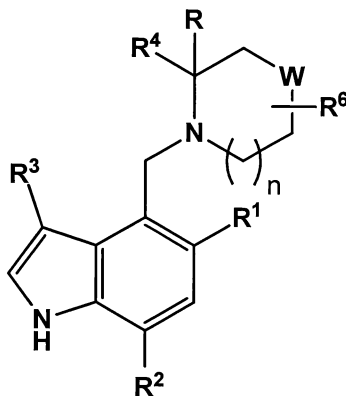
Ví dụ số	IC ₅₀ (μM)
Ví dụ 18	2,8
Ví dụ 19	>100
Ví dụ 20a	0,009
Ví dụ 20b	0,29
Ví dụ 21a	0,019
Ví dụ 21b	0,65
Ví dụ 22-1a	0,019
Ví dụ 22-1b	1,8
Ví dụ 22-2a	2,2
Ví dụ 22-2b	0,013
Ví dụ 23a	>100
Ví dụ 23b	1,8
Ví dụ 24	8,7
Ví dụ 25a	15
Ví dụ 25b	0,047
Ví dụ 26a	0,01
Ví dụ 26b	1,1
Ví dụ 27-1a	3,7
Ví dụ 27-1b	0,022
Ví dụ 27-2a	0,015
Ví dụ 27-2b	16
Ví dụ 27-3a	0,014
Ví dụ 27-3b	0,74
Ví dụ 27-4a	0,009
Ví dụ 27-4b	1,7
Ví dụ 28	1,5
Ví dụ 29	33
Ví dụ 30-1	3,4

Ví dụ số	IC ₅₀ (μM)
Ví dụ 17-4	0,087
Ví dụ 17-5	0,03
Ví dụ 17-6	6,6
Ví dụ 17-7	4,5
Ví dụ 17-8	0,07
Ví dụ 17-9	5
Ví dụ 17-10	0,1
Ví dụ 17-11	0,015
Ví dụ 17-12	0,45
Ví dụ 17-13	0,063
Ví dụ 17-14	1,8
Ví dụ 17-15	0,023
Ví dụ 17-16	1,9
Ví dụ 17-17	2,1
Ví dụ 17-18	0,027
Ví dụ 17-19	29
Ví dụ 17-20	2,8
Ví dụ 17-21	0,84
Ví dụ 17-22	0,1
Ví dụ 17-23	1,7
Ví dụ 17-29	0,011
Ví dụ 17-30	0,013

Ví dụ số	IC ₅₀ (μM)
Ví dụ 30-2	8,2
Ví dụ 30-3	1,3
Ví dụ 30-1	3,4
Ví dụ 30-2	8,2
Ví dụ 30-3	1,3
Ví dụ 31	6,8
Ví dụ 32-1	36
Ví dụ 32-2	36
Ví dụ 32-3	0,34
Ví dụ 33	1,2
Ví dụ 34	2,9
Ví dụ 35	2,7
Ví dụ 36	0,02
Ví dụ 37	0,022
Ví dụ 38	0,13
Ví dụ 39-1	1,7
Ví dụ 39-2	1,8
Ví dụ 39-3	0,28
Ví dụ 39-4	0,3
Ví dụ 40	0,055
Ví dụ 41	0,165
Ví dụ 42	0,24

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

R là hydro, C_1 - C_4 alkyl, hoặc hydroxy C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, amino C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkoxy, $-S(O)_pC_1$ - C_6 alkyl, $-CH_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl hoặc $-OCH_2C(O)R^7$,

p là 0, 1, hoặc 2;

R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy C_1 - C_6 alkyl hoặc halogen;

R^3 là hydro, halogen, xiano, C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, $-CH_2C(O)R^7$, phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl, và trong đó alkyl và haloalkyl tùy ý được thế bằng 0 hoặc 1 hydroxy;

R^4 là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là heteroaryl năm hoặc sáu cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng R^5 và được thế tiếp bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, và xyanometyl;

R^5 là $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2N(H)_m(C_1$ - C_4 alkyl) $_{2-m}$, $-SO_2C_1$ - C_4 alkyl, xiano, halogen, hydroxy C_1 -

C₄alkyl và heteroaryl 5 cạnh có 1-4 nguyên tử vòng là nitơ và có 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh;

m là 0, 1, hoặc 2;

W là O hoặc C(R⁶)₂;

R⁶ độc lập được chọn, mỗi lần xuất hiện, từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, amino, mono- và di- C₁-C₄alkylamino, C₁-C₄alkyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, xyanoC₁-C₄alkyl hoặc C₁-C₄alkoxy; hoặc

C(R⁶)₂, được kết hợp với nhau, tạo ra vòng cacbon spiro có 3 đến 6 nguyên tử vòng;

R⁷ là hydroxy, C₁-C₄alkoxy, amino hoặc mono- và di-C₁-C₄alkylamino;

R⁸ là hydroxy, C₁-C₄alkoxy, amino hoặc dị vòng no có 5 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

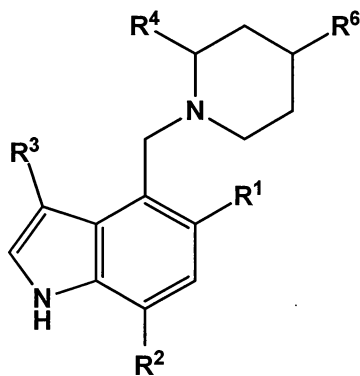
R⁸ là mono- và di-C₁-C₄alkylamino không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄alkyl; và

R⁹ là heteroaryl 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh, dị vòng này tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nhóm C₁-C₄alkyl.

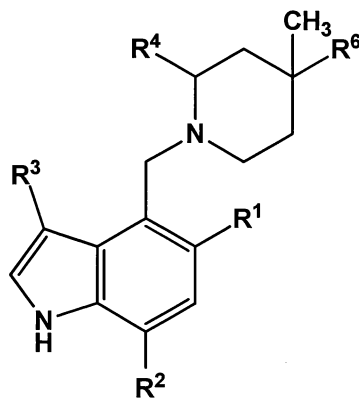
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó n là 1.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó W là CHR⁶ hoặc C(CH₃)R⁶.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R¹ là C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, hoặc xyclopropyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R² là methyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R³ là hydro, halogen hoặc C₁-C₄alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^3 là hydro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (IIa) hoặc (IIb):

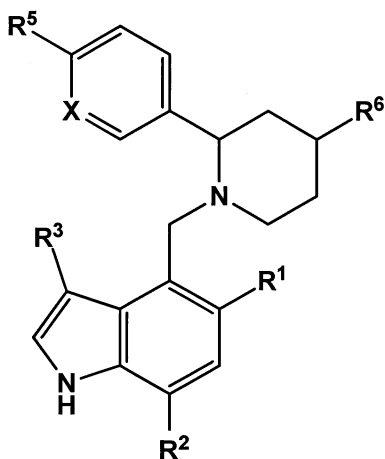


(IIa) hoặc

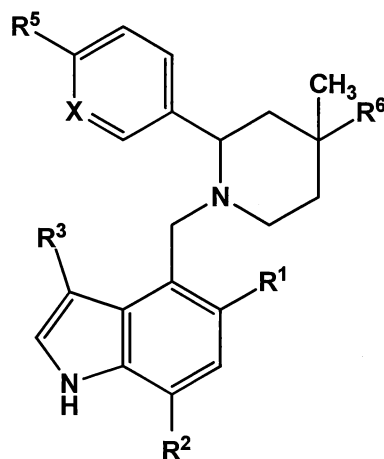


(IIb).

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (IIIa) hoặc (IIIb):



(IIIa) hoặc



(IIIb)

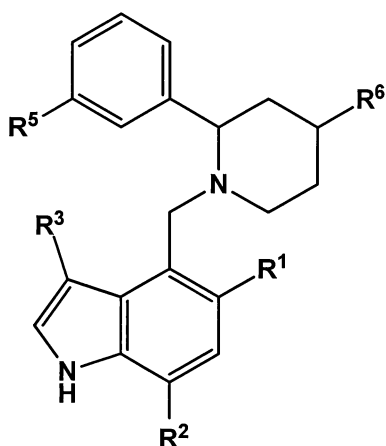
trong đó X là N hoặc CH.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^4 là pyridin-3-yl mà được thế ở vị trí para so với vòng piperidin bằng R^5 .

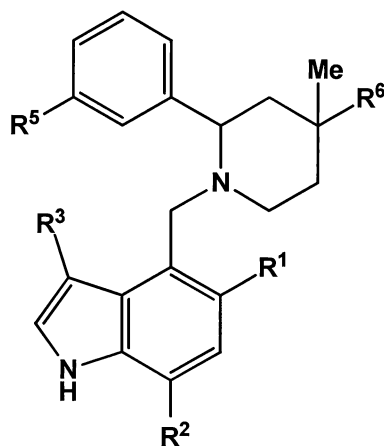
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^4 là phenyl được thế ở vị trí para so với vòng piperidin bằng R^5 và tùy ý được thế bằng flo, metoxy, hydroxymetyl hoặc hydroxy.

12. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^4 là phenyl được thế ở vị trí para so với vòng piperidin bằng R^5 .

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (IVa) hoặc (IVb):



(IVa) hoặc



(IVb).

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^5 là CO_2H , CONH_2 , SO_2NH_2 hoặc tetrazolyl.

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, mà hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-ol;

4-((4-metoxi-2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol;

5,7-dimetyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol;

4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;

3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;

4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-*N*-metylbenzensulfonamit;

3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-*N*-metylbenzensulfonamit;

4-((2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol;
 (1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)metanol;
 (4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
 5,7-dimetyl-4-((2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;
 4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5,7-dimetyl-1*H*-indol;
 1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-amin;
 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 4-(1-((5-clo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzamid;
 4-(4-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-clo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 metyl 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-2-fobenzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)pyrolidin-2-yl)benzoic;
 axit 5-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metoxybenzoic;
 axit 4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 5-metoxy-7-metyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;
 5-metoxy-7-metyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;
 axit 3-flo-4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(4-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)morpholin-3-yl)benzoic;
 axit 6-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)nicotinic;
 axit 4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(4-hydroxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metylbenzoic;
 axit 4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-5-metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 2-(4-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;
 axit 2-(3-(1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;

axit 5-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)picolinic;
 axit 2-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylic;
 axit 2-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-4-metylthiazol-5-carboxylic;
 axit 3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)azepan-2-yl)benzoic;
 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol;
 4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-1-naphtoic;
 axit 1-(2,2,2-triflo-1-(5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)etyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 2-metoxo-4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 2-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(4-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 5-(4-etoxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit 4-(1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4,4-dimetyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 4-(4-etoxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzonitril;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-((4-etoxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxy-piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(5-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 4-(5-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 axit 4-(5-metoxo-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit 4-(5-hydroxy-1-((5-metoxo-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-*N*-metyl-2-phenylpiperidin-4-amin;
 (4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanamin;

(4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
 4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;
 3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 (3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
 (4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;
 4-(4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzamid;
 (4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)metanon;
N-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamid;
N-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)axetamid;
 axit 4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2,5]octan-5-yl)benzoic;
 axit 4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 etyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoat;
 etyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoat;
 (-)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-ol (chất đồng phân không đối quang-2);
 (±)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-1);
 (-)-4-((4-methoxy-2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol (chất đồng phân không đối quang-2);
 (±)-5,7-dimethyl-4-((2-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;

- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-1);
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenyl-piperidin-4-yl)metanol (chất đồng phân không đối quang-2);
- (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;
- (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzensulfonamit;
- (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzensulfonamit;
- (±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzensulfonamit;
- (±)-4-((2-(4-flophenyl)-4-metoxypiperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-2-yl)metanol;
- (4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;
- (±)-5,7-dimethyl-4-((2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-1*H*-indol;
- (±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-1);
- (±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-2);
- (±)-4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
- (±)-4-(1-((5-clo-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;
- (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzamid;
- (±)-4-(4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzamid (chất đồng phân không đối quang đơn nhất);
- axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic;
- axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-hydroxypiperidin-2-yl)benzoic;
- axit (±)-4-(1-((5-clo-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
- (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat;
- (±)-methyl 4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoat;

axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-2-flobenzoic;
 axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)pyrolidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-(S)-5-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit (-)-(S)-4-(1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metoxibenzoic;
 axit (-)-(S)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 (±)-5-metoxi-7-metyl-4-((2-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;
 (±)-5-metoxi-7-metyl-4-((2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)metyl)-1*H*-indol;
 axit (+)-(S)-3-flo-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-(R)-4-(4-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)morpholin-3-yl)benzoic;
 axit (-)-(S)-6-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)nicotinic;
 axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-propoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-hydroxy-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-3-metylbenzoic;
 axit (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-5-metyl)piperidin-2-yl)benzoic
 (chất đồng phân không đối quang đơn nhất);
 axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etyl-1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-2-(4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;
 axit (±)-2-(3-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)phenyl)axetic;
 axit (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)picolinic;
 axit (±)-2-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)thiazol-4-carboxylic;
 axit (±)-2-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)-4-metylthiazol-5-carboxylic;
 axit (±)-3-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)azepan-2-yl)benzoic;

(-)-(S)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;
 (-)-(S)-4-((2-(4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;
 axit (±)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-1-naphthoic;
 axit 4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)ethyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1);
 axit (±)-2-methoxy-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(6-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-6-azaspiro[2,5]octan-5-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 (±)-2-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-2-phenylpiperidin-4-yl)axetonitril (chất đồng phân không đối quang-1);
 axit (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-((2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit (+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)picolinic;
 axit (+)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-yl)benzoic;
 (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzonitril;

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid;
 axit (+)-4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic;
 axit (-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-etoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl))benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-metoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-xyclopropyl-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)-4-etoxypiperidin-2-yl)benzoic;
 axit (±)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1);
 (±)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzamid (chất đồng phân không đối quang-1);
 axit (±)-4-(5-metoxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-2);
 axit (±)-4-(5-hydroxy-1-((5-metoxy-7-metyl-1*H*-indol-4-yl)metyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-1);

axit (±)-4-(5-hydroxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic (chất đồng phân không đối quang-2);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amin-(chất đồng phân không đối quang-1);

(±)-1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-*N*-methyl-2-phenylpiperidin-4-amin (chất đồng phân không đối quang-2);

(±)-(4-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanamin;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;

(±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5,7-dimethyl-1*H*-indol;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;

(±)-3-(1-((5,7-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)metanol;

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-4-etoxy-piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol;

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(methylsulfonyl)benzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-methylbenzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)(morpholino)metanon;

N-(2-hydroxyethyl)-4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzamid;

4-((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)benzamid;

(±)-*N*-((4-(1-((5-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)phenyl)sulfonyl)axetamid;

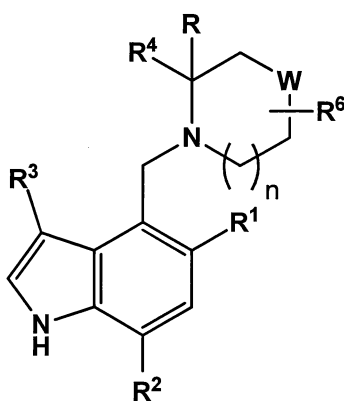
etyl 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)-4-methylpiperidin-2-yl)benzoat;

etyl 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoat và muối, chất đồng phân lập thể và chất hỗn biến của nó.

16. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng và lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-15.

17. Tổ hợp, cụ thể là tổ hợp dược, chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-15 và chất có hoạt tính điều trị bệnh thứ hai, trong đó chất có hoạt tính điều trị thứ hai này có tác dụng có lợi đối với chữa lành vồng mạc hoặc mô vồng mạc bị tổn thương, bao gồm các phân tử có khả năng sửa chữa và tái tạo mô và/hoặc ức chế chứng viêm, chẳng hạn, đồng yếu tố bao gồm chất ức chế bỏ thể, chất kháng VEGF, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản, yếu tố sinh dưỡng thần kinh thể mi, axokin, yếu tố ức chế bệnh bạch cầu, neutrotrophin 3, neurotrophin-4, yếu tố tăng trưởng thần kinh, yếu tố tăng trưởng tương tự insulin II, prostaglandin E2, yếu tố sống sót 30kD, taurin, và vitamin A; hoặc các đồng yếu tố làm giảm triệu chứng, bao gồm thuốc sát trùng, thuốc kháng sinh, thuốc kháng virus và kháng nấm, và thuốc giảm đau và thuốc gây mê; chất kháng tân mạch, chất điều biến tế bào B hoặc tế bào T.

18. Hợp chất, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

R là hydro, C_1 - C_4 alkyl, hoặc hydroxy C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, amino C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkoxy, - $S(O)_pC_1$ - C_6 alkyl, - $CH_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl hoặc - $OCH_2C(O)R^7$,

p là 0, 1, hoặc 2;

R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy C_1 - C_6 alkyl hoặc halogen;

R^3 là hydro, halogen, xyano, C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, $-CH_2C(O)R^7$, phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl, và trong đó alkyl và haloalkyl tùy ý được thế bằng 0 hoặc 1 hydroxy;

R^4 là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là heteroaryl năm hoặc sáu cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng R^5 và được thế tiếp bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, và xyanometyl;

R^5 là $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2N(H)_m(C_1$ - C_4 alkyl) $_{2-m}$, $-SO_2C_1$ - C_4 alkyl, xyano, halogen, hydroxy C_1 - C_4 alkyl và heteroaryl 5 cạnh có 1-4 nguyên tử vòng là nitơ và có 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh;

m là 0, 1, hoặc 2;

W là O hoặc $C(R^6)_2$;

R^6 độc lập được chọn, mỗi lần xuất hiện, từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, amino, mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, xyano C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy; hoặc

$C(R^6)_2$, được kết hợp với nhau, tạo ra vòng cacbon spiro có 3 đến 6 nguyên tử vòng;

R^7 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino;

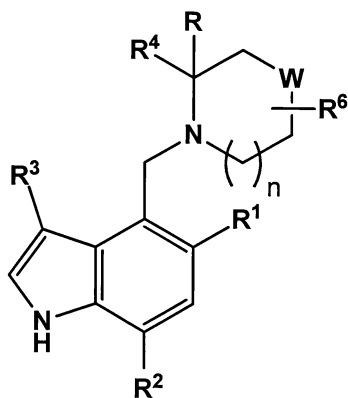
R^8 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc dị vòng no có 5 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

R^8 là mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 alkyl; và

R^9 là heteroaryl 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh, dị vòng này tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl.

để điều biến hoạt động của quá trình bỏ thể không cổ điển cho đối tượng.

19. Hợp chất, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

R là hydro, C_1 - C_4 alkyl, hoặc hydroxy C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, amino C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkoxy, $-S(O)_pC_1$ - C_6 alkyl, $-CH_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl hoặc $-OCH_2C(O)R^7$,

p là 0, 1, hoặc 2;

R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy C_1 - C_6 alkyl hoặc halogen;

R^3 là hydro, halogen, xyano, C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, $-CH_2C(O)R^7$, phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl, và trong đó alkyl và haloalkyl tùy ý được thế bằng 0 hoặc 1 hydroxy;

R^4 là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là heteroaryl năm hoặc sáu cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng R^5 và được thế tiếp bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, và xyanometyl;

R^5 là $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2N(H)_m(C_1$ - C_4 alkyl) $_{2-m}$, $-SO_2C_1$ - C_4 alkyl, xyano, halogen, hydroxy C_1 - C_4 alkyl và heteroaryl 5 cạnh có 1-4 nguyên tử vòng là nitơ và có 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh;

m là 0, 1, hoặc 2;

W là O hoặc $C(R^6)_2$;

R^6 độc lập được chọn, mỗi lần xuất hiện, từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, amino, mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, xyno C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy; hoặc

$C(R^6)_2$, được kết hợp với nhau, tạo ra vòng cacbon spiro có 3 đến 6 nguyên tử vòng;

R^7 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino;

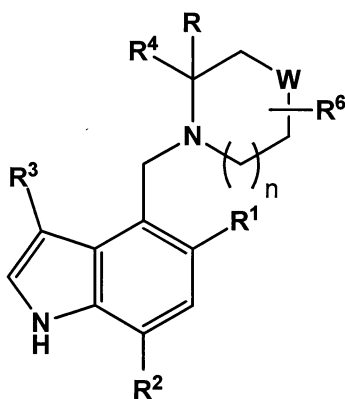
R^8 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc dị vòng no có 5 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

R^8 là mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 alkyl; và

R^9 là heteroaryl 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh, dị vòng này tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl.

để dùng làm thuốc.

20. Hợp chất, hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó, có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1 hoặc 2;

R là hydro, C_1 - C_4 alkyl, hoặc hydroxy C_1 - C_4 alkyl;

R^1 là halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, amino C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkoxy, - $S(O)_p$ C_1 - C_6 alkyl, - $CH_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl hoặc - $OCH_2C(O)R^7$,

p là 0, 1, hoặc 2;

R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy C_1 - C_6 alkyl hoặc halogen;

R^3 là hydro, halogen, xyano, C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, $-CH_2C(O)R^7$, phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl, và trong đó alkyl và haloalkyl tùy ý được thế bằng 0 hoặc 1 hydroxy;

R^4 là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là heteroaryl năm hoặc sáu cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tố khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng R^5 và được thế tiếp bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, và xyanometyl;

R^5 là $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2NHC(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-SO_2N(H)_m(C_1$ - C_4 alkyl) $_{2-m}$, $-SO_2C_1$ - C_4 alkyl, xyano, halogen, hydroxy C_1 - C_4 alkyl và heteroaryl 5 cạnh có 1-4 nguyên tử vòng là nitơ và có 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh;

m là 0, 1, hoặc 2;

W là O hoặc $C(R^6)_2$;

R^6 độc lập được chọn, mỗi lần xuất hiện, từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, amino, mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, xyano C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy; hoặc

$C(R^6)_2$, được kết hợp với nhau, tạo ra vòng cacbon spiro có 3 đến 6 nguyên tử vòng;

R^7 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino;

R^8 là hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino hoặc dị vòng no có 5 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

R^8 là mono- và di- C_1 - C_4 alkylamino không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 alkyl; và

R^9 là heteroaryl 5 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử vòng là oxy hoặc lưu huỳnh, dị vòng này tùy ý được thế bằng 0 đến 2 nhóm C_1 - C_4 alkyl.

để dùng trong việc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, teo đảo tế bào thụ quang, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh võng mạc sắc tố,

thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm màng bồ đào Behcet, bệnh viêm màng mạch đa nang, hội chứng Vogt-Koyangi-Harada, bệnh viêm màng bồ đào trung gian, bệnh viêm màng mạch võng mạc hình đạn nổ, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh bóng nước tự miễn dạng sẹo ở mắt, bệnh bóng nước tự miễn ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không thuộc động mạch, chứng viêm sau phẫu thuật, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, các rối loạn thần kinh, bệnh đa xơ cứng, đột quy, hội chứng Guillain Barre, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson, các rối loạn về hoạt hóa bổ thể không mong muốn hoặc không thích hợp, biến chứng do chạy thận, đào thải tạng ghép siêu cấp tính, đào thải dị ghép, nhiễm độc do interleukin-2 khi điều trị bằng IL-2, các rối loạn viêm, chứng viêm của bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chứng viêm cơ tim, các tình trạng tái đầy máu sau thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu cơ tim, tạo hình mạch bong bóng, hội chứng sau bơm ở bệnh nhân dùng máy chạy thận hoặc tim nhân tạo, chứng xơ vữa động mạch, thẩm tách máu, chứng thiếu máu cục bộ thận, tái đầy máu động mạch mạc treo tràng sau khi tái tạo động mạch chủ, bệnh truyền nhiễm hoặc nhiễm trùng huyết, các rối loạn phức miễn dịch và các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm thận do SLE, viêm thận tăng sinh, xơ gan, thiếu máu do tan huyết, chứng nhược cơ, tái tạo mô, tái tạo thần kinh, khó thở, ho ra máu, ARDS, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khí thũng, chứng nhồi máu và tắc nghẽn phổi, chứng viêm phổi, bệnh bụi phổi xơ hóa, xơ phổi, bệnh hen, dị ứng, chứng co thắt phế quản, viêm phổi quá mẫn, bệnh do ký sinh trùng, hội chứng Goodpasture, viêm mạch máu phổi, viêm mạch máu miễn dịch Pauci, chứng viêm kết hợp phức miễn dịch, hội chứng kháng phospho-lipid, chứng viêm cầu thận và béo phì.