



(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)



1-0023236

(51)⁷ **A01N 43/52, A61K 31/4164**

(13) **B**

(21) 1-2013-01395

(22) 23.09.2011

(86) PCT/US2011/052857 23.09.2011

(87) WO2012/047538 12.04.2012

(30) 61/390,314 06.10.2010 US

61/528,397 29.08.2011 US

(45) 25.02.2020 383

(43) 25.10.2013 307

(73) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)

2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington Delaware 19808 United States of America

(72) QU, Junya (CN), RIVERO, Ralph (US), SANCHEZ, Robert (US), TEDESCO, Rosanna (IT)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT BENZIMIDAZOL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PI3 KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzimidazol để điều biến, cụ thể là ức chế hoạt tính hoặc chức năng của họ phosphoinositit 3 ' OH kinaza (dưới đây gọi là PI3 kinaza), thích hợp là PI3K α , PI3K δ , PI3K β , và/hoặc PI3K γ . Sáng chế đề cập hợp chất benzimidazol để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh được chọn từ: các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim-mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, khả năng di động của tinh trùng, thải ghép, thải bỏ mảnh ghép và tổn thương phổi. Thích hợp hơn nữa là sáng chế đề cập đến hợp chất benzimidazol chọn lọc PI3K β để điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới hợp chất benzimidazol có tác dụng điều biến, đặc biệt là ức chế hoạt tính hoặc chức năng của họ phosphoinositit 3' OH kinaza (dưới đây gọi là PI3 kinaza), thích hợp là, PI3K α , PI3K δ , PI3K β , và/hoặc PI3K γ . Thích hợp là sáng chế đề cập đến hợp chất benzimidazol để điều trị một hoặc nhiều trạng thái bệnh được chọn từ: bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim-mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, khả năng di động của tinh trùng, thải ghép, thải bỏ mảnh ghép và tổn thương phổi. Thích hợp hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất benzimidazol chọn lọc đối với PI3K β để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Con đường phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) là một trong số các con đường thường được hoạt hóa nhất trong bệnh ung thư ở người và tầm quan trọng của con đường này trong nguyên nhân gây bệnh ung thư đã được thiết lập (Samuels Y and Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Current Opinion in Oncology*, 2006;18:77-82). Việc khơi mào truyền tín hiệu bắt đầu bằng sự phosphoryl hóa phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP2) để tạo ra phosphatidylinositol-3,4,5-P3 (PIP3). PIP3 là một chất truyền tin thứ cấp quan trọng tuyển chọn protein chứa vùng đồng nhất pleckstrin vào màng tế bào, nơi mà chúng được hoạt hóa. Protein được nghiên cứu nhiều nhất trong số các protein này là AKT có tác dụng thúc đẩy sự sống sót, phát triển và tăng sinh của tế bào.

Họ PI3K bao gồm 15 protein có chung tính tương đồng về mặt trình tự, đặc biệt là trong vùng kinaza của chúng, nhưng có tính đặc hiệu cơ chất khác biệt và mô hình điều hòa khác biệt (Vivanco I and Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2002;2:489-501). Nhóm I PI3K là các heterodime chứa tiểu đơn vị xúc tác p110 được tạo phức với một trong số vài tiểu đơn vị điều hòa có liên quan một cách chọn lọc tới p85 và đã được nghiên cứu rộng nhất trong lĩnh vực sinh u. Tiểu đơn vị xúc tác nhóm 1A

PI3K bao gồm các isoform p110 α , p110 β , và p110 δ , kết hợp với một trong năm tiểu đơn vị điều hòa khác nhau được mã hóa bởi ba gen riêng biệt. Isoform p110 γ thuộc tiểu đơn vị đơn xúc tác nhóm đơn 1B PI3K tương tác với một trong hai tiểu đơn vị điều hòa có liên quan (Crabbe T, Welham MJ, Ward SG, The PI3k inhibitor arsenal: choose your weapon *Trends in Biochem Sci* , 2007;32:450-456). Nhóm 1 PI3K chủ yếu chịu trách nhiệm phosphoryl hóa phân tử truyền tín hiệu PIP2 then chốt.

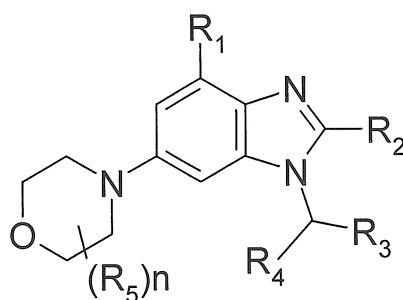
Mối liên kết giữa con đường PI3K và bệnh ung thư được xác nhận bởi nghiên cứu trong đó sự đột biến soma đã được nhận dạng trong gen PIK3CA mã hóa p110 α protein. Sau đó, sự đột biến ở PIK3CA đã được xác nhận ở nhiều bệnh ung thư bao gồm ung thư kết-trực tràng, vú, nguyên bào đệm, buồng trứng và phổi. Trái ngược với PIK3CA, không xác định được đột biến soma ở isoform β . Tuy nhiên, trong các nghiên cứu sự biểu hiện quá mức, isoform PI3K β được xác định là có liên quan, khi cần, đến sự biến đổi gây ra bởi sự mất mát hoặc bất hoạt chất ức chế khối u PTEN ở cả *in vitro* và *in vivo* (Torbett NE, Luna A, Knight ZA, et al., A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isotype-selective inhibition. *Biochem J* 2008;415:97-110; Zhao JJ, Liu Z, Wang L, Shin E, Loda MF, Roberts TM, The oncogenic properties of mutant p110a and p110b phosphatidylinositol 3-kinase in human mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18443-8). Phù hợp với phát hiện này, sự biểu hiện quá mức gen PIK3CB đã được xác định ở một số bệnh ung thư bàng quang, kết tràng, u nguyên bào đệm và bệnh bạch cầu và sự bất hoạt p110 β qua trung gian siARN của dòng tế bào u nguyên bào đệm dẫn đến ức chế sự phát triển khối u *in vitro* và *in vivo* (Pu P, Kang C, Zhang Z, et al., Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technolo Cancer Res Treat* 2006;5:271-280). Các số liệu gần đây hơn sử dụng shARN đã chứng minh rằng việc điều tiết giảm p110 β và không điều tiết p110 α làm bất hoạt con đường PI3K và sau đó làm bất hoạt sự phát triển tế bào khối u ở các tế bào khối u ung thư thiếu hụt PTEN cả *in vitro* và *in vivo* (Wee S, Wiederschain, Maira S-M, Loo A, Miller C, et al., PTEN-deficient cancers

depend on PIK3CB. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:13057-13062). Phù hợp với vai trò của việc truyền tín hiệu PIK3CB trong khối u không có PTEN, p110 β được báo cáo là cần thiết cho kiểu hình được chuyển dạng trong mô hình ung thư tiền liệt tuyến không có PTEN (Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, et al., Essential roles of PI(3)K-p110b in cell growth, metabolism and tumorigenesis. *Nature* 2008; 10:1038).

Hơn nữa, có báo cáo rằng sự tạo xơ, kể cả xơ cứng toàn thân (SSc: systemic sclerosis), bệnh viêm khớp, bệnh thận, bệnh xơ gan, và một số bệnh ung thư, có liên quan tới sự thiếu hụt PTEN và biểu hiện quá mức PI3K-Akt tương ứng (Parapuram, S.K., et al., Loss of PTEN expression by dermal fibroblasts causes skin fibrosis. *J. of Investigative Dermatology*, advance online publication 9 June 2011; doi: 10.1038/jid.2011.156). Cùng với điều đó, các phát hiện này cho biết PI3K p110 β dưới dạng đích hứa hẹn đối với bệnh ung thư và các triệu chứng khác có liên quan đến sự mất mát PTEN (Hollander, M. Christine; Blumenthal, Gideon M.; Dennis, Phillip P.; PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nature Reviews/Cancer* 2011; 11: 289-301). Do đó, mong muốn tạo ra chất ức chế PI3K- β chọn lọc, hiệu nghiệm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

trong đó:

R₁ được chọn từ H, C₁₋₆alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NH₂, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, và heteroaryl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C₁₋₃alkyl;

R_2 được chọn từ H, -NHRa, alkoxy, halogen, -CF₃, -CHF₂, và C₁₋₆alkyl;
 R_3 được chọn từ aryl và heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này có thể được thế bằng từ một đến 3 nhóm Rc;
 R_4 được chọn từ H hoặc Ra;
 mỗi nhóm R_5 độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl;
 mỗi nhóm Ra độc lập được chọn từ C₁₋₃alkyl;
 Rb được chọn từ C₁₋₃alkyl, và SO₂Me;
 mỗi nhóm Rc độc lập được chọn từ C₁₋₃alkyl, halogen, -CF₃, và hydroxy; và
 n nằm trong khoảng từ 0 đến 2,
 hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) với lượng có tác dụng điều trị hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (kể cả công thức phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị.

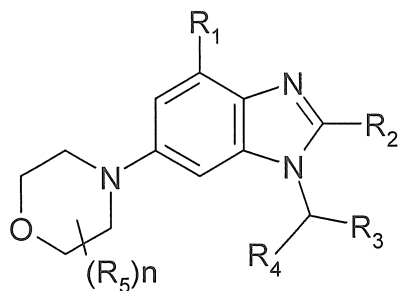
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc để sử dụng trong điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(A),



(I)(A)

trong đó:

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, $-NH_2$, $-NHC(O)Ra$, $-NHSO_2Ra$, $-CO_2H$, $-CO_2Ra$, $-CONHRb$, $-CONH_2$, $-CH_2OH$, và heteroaryl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl, trong đó heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm: pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl và imidazolyl;

R_2 được chọn từ H, $-NHRa$, alkoxy, halogen, $-CF_3$, $-CHF_2$, và C_{1-6} alkyl;

R_3 được chọn từ aryl và heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này có thể được thế bằng từ một đến 3 nhóm Rc ;

R_4 được chọn từ H hoặc Ra ;

mỗi nhóm R_5 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm Ra độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl;

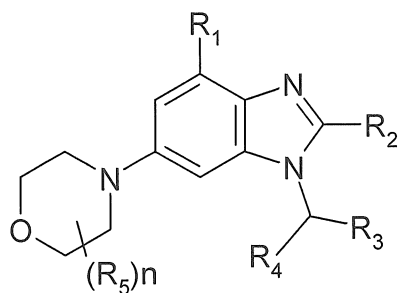
Rb được chọn từ C_{1-3} alkyl, và $-SO_2Me$;

mỗi nhóm Rc độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, $-CF_3$, và hydroxy; và

n nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(B):



(I)(B)

trong đó:

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, $-NH_2$, $-NHC(O)Ra$, $-NHSO_2Ra$, $-CO_2H$, $-CO_2Ra$, $-CONHRb$, $-CONH_2$, $-CH_2OH$, và heteroaryl trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl;

R_2 được chọn từ H, $-NHRa$, alkoxy, halogen, $-CF_3$, $-CHF_2$, và C_{1-6} alkyl;

R_3 được chọn từ aryl và heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này có thể được thế bằng từ một đến 3 nhóm R_c , và trong đó aryl hoặc heteroaryl được chọn từ phenyl, naphthyl, benzothienyl, quinoliny, isoquinoliny, và quinazoliny;

R_4 được chọn từ H hoặc Ra ;

mỗi nhóm R_5 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm Ra độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl;

Rb được chọn từ C_{1-3} alkyl, và $-SO_2Me$;

mỗi nhóm R_c độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, $-CF_3$, và hydroxy; và

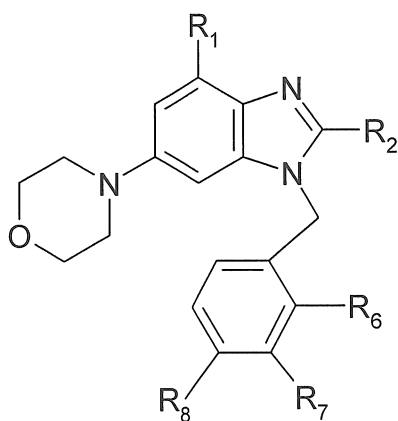
n nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(B), trong đó mỗi nhóm R_c độc lập là C_{1-3} alkyl, F hoặc Cl, và n bằng 0.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(B), trong đó mỗi nhóm R_c độc lập là CF_3 hoặc F, và n bằng 0.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(C):



(I)(C)

trong đó:

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NHC(O)Ra, -NH SO_2 Ra, -CO $_2$ H, -CO $_2$ Ra, -CONHRb, -CONH $_2$, -CH $_2$ OH, và heteroaryl trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl;

R_2 được chọn từ H, -NHRa, alkoxy hoặc C_{1-6} alkyl;

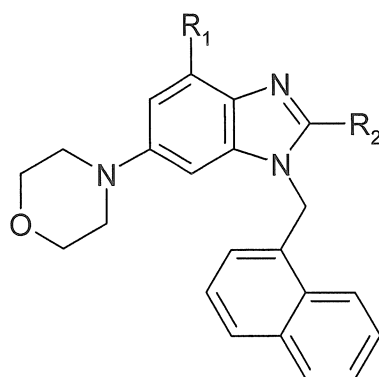
mỗi nhóm R_6 , R_7 , và R_8 độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, -CF $_3$, và hydroxyl, hoặc R_6 và R_7 kết hợp với nhau để tạo ra aryl hoặc heteroaryl có hai vòng, hoặc R_7 và R_8 kết hợp với nhau để tạo ra aryl hoặc heteroaryl có hai vòng;

mỗi nhóm Ra độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl; và

Rb được chọn từ C_{1-3} alkyl hoặc -SO $_2$ Me;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(D):



(I)(D)

trong đó:

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NHC(O)Ra, -NH SO_2 Ra, -CO $_2$ H, -CO $_2$ Ra, -CONHRb, -CONH $_2$, -CH $_2$ OH, và heteroaryl trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl;

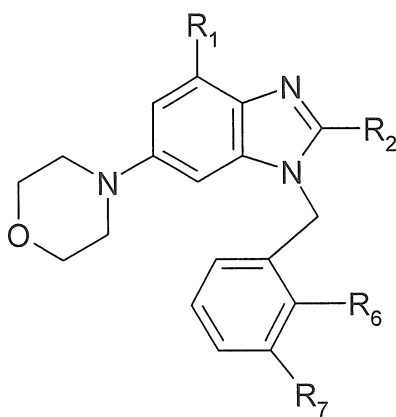
R_2 được chọn từ H, NHRa, alkoxy hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm Ra độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl; và

Rb được chọn từ C_{1-3} alkyl hoặc SO_2 Me;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I)(E):



(I)(E)

trong đó:

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NHC(O)Ra, -NH SO_2 Ra, -CO $_2$ H, -CO $_2$ Ra, -CONHRb, -CONH $_2$, -CH $_2$ OH, và heteroaryl trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl;

R_2 là H, NHRa, alkoxy hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R_6 và R_7 độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, -CF $_3$, và hydroxyl;

mỗi nhóm Ra độc lập là C_{1-3} alkyl; và

Rb là C_{1-3} alkyl hoặc SO_2 Me;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm các hợp chất:

2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol,
 2-etyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-ol,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-4-flo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-etyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-ol,
 4-flo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol,
 2-etyl-4-flo-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol,
 axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-etyl-4-flo-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,
 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol,
 axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol,
 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol,
 metyl 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,
 metyl 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,
 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carbonitril,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-

carbonitril,

metyl 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,
1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol,

metyl 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(5-quinoliny)metyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(5-quinoliny)metyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(3,4-dimetylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(2-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol,

2-metyl-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol,

1-[2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-yl]etanon,

[2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-yl]metanol,

2-metyl-N-(metylsulfonyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,
 metyl 5-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat,
 metyl 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,
 axit 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 axit 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 metyl 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,
 axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,
 metyl 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,
 metyl 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,
 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol,
 axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol,
 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol,
 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-

benzimidazol,

[2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-yl]metanol,

axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 2-metyl-1-[(2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

etyl 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-benzimidazol,

metyl 2-clo-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat,

metyl 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

metyl 2-(diflometyl)-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat,

axit 2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 2-(diflometyl)-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-

benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-(1-benzothien-7-ylmetyl)-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(2,3-dimetylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(3-flo-2-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

2,4-dimetyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

axit 1-[1-(3-clo-2-metylphenyl)etyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-benzimidazol,

4-(2-furanyl)-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol và

2-metyl-4-[(metyloxy)metyl]-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol.

Định nghĩa

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, nghĩa là hệ vòng hydrocacbon thơm. Hệ vòng này có thể là một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ hai vòng, ba vòng, v.v.). Theo phương án khác, vòng aryl một vòng là C5-C10, hoặc C5-C7, hoặc C5-C6, trong đó số nguyên tử cacbon này được dùng để chỉ số nguyên tử cacbon tạo ra hệ vòng này. Hệ vòng C6, nghĩa là vòng phenyl là nhóm aryl thích hợp. Theo phương án khác, vòng đa vòng là nhóm aryl hai vòng, trong đó nhóm aryl hai vòng thích hợp là C8-C12, hoặc C9-C10. Vòng naphtyl mà có 10 nguyên tử cacbon là vòng aryl đa vòng thích hợp.

Thuật ngữ “heteroaryl” như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, nghĩa là hệ vòng thơm chứa các nguyên tử cacbon và ít nhất một dị nguyên tử.

Heteroaryl có thể có một vòng hoặc nhiều vòng. Nhóm heteroaryl một vòng có thể có từ 1 đến 4 dị nguyên tử trong vòng, trong lúc đó heteroaryl đa vòng có thể chứa từ 1 đến 10 dị nguyên tử. Vòng heteroaryl đa vòng có thể chứa liên kết vòng ngưng tụ, spiro hoặc cầu, ví dụ, heteroaryl hai vòng là heteroaryl đa vòng. Vòng heteroaryl hai vòng có thể chứa từ 8 đến 12 nguyên tử trong vòng. Vòng heteroaryl một vòng có thể chứa từ 5 đến 8 nguyên tử trong vòng (nguyên tử cacbon và dị nguyên tử). Các nhóm heteroaryl được lấy làm ví dụ bao gồm: benzofuran, benzothien, benzothiophen, furan, imidazol, indol, isothiazol, oxazol, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrol, quinolin, isoquinolin, quinazolin, quinoxalin, thiazol, và thiophen. Theo phương án khác, heteroaryl có thể được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng ở đây nghĩa là $-O(\text{alkyl})$ bao gồm $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ và $-OC(CH_3)_3$, trong đó alkyl là như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "dị nguyên tử" như được sử dụng ở đây nghĩa là oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ "halogen" như được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm thế được chọn từ bromua, iodua, clorua và florua.

Thuật ngữ "alkyl" và các dẫn xuất của nó và trong tất cả các mạch cacbon như được sử dụng ở đây, bao gồm mạch alkyl được xác định bởi thuật ngữ " $-(CH_2)_n$ ", " $-(CH_2)_m$ " và thuật ngữ tương tự, có nghĩa là mạch hydrocacbon thẳng hoặc nhánh, no hoặc không no, và trừ khi có quy định khác, mạch cacbon sẽ chứa từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "đồng sử dụng" và các thuật ngữ phái sinh của nó như được sử dụng ở đây nghĩa là việc sử dụng đồng thời hoặc cách sử dụng liên tiếp riêng rẽ bất kỳ hợp chất ức chế PI3 kinaza, như được mô tả ở đây, và một hoạt chất hoặc các hoạt chất khác. Thuật ngữ hoạt chất khác hoặc các hoạt chất khác, như được sử dụng ở đây, bao gồm hợp chất bất kỳ hoặc chất điều trị bất kỳ đã biết hoặc thể hiện tính chất có lợi khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị. Thích hợp nếu việc sử dụng là không đồng thời, các hợp chất được sử dụng trong một khoảng thời gian ngắn gần với nhau. Hơn nữa, không có vấn đề gì nếu các hợp chất được sử dụng ở

dạng phân liều tương tự, ví dụ, một hợp chất có thể được sử dụng khu trú và hợp chất kia có thể được sử dụng qua đường miệng.

Thuật ngữ “hợp chất” như được sử dụng ở đây bao gồm tất cả các chất đồng phân của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về các chất đồng phân như vậy bao gồm: chất đồng phân đối ảnh, tautome, rotame.

Trong các công thức, liên kết “nét đứt” được vẽ giữa hai nguyên tử nghĩa là liên kết này có thể là liên kết đơn hoặc liên kết đôi. Hệ vòng chứa các liên kết như vậy có thể là thơm hoặc không thơm.

Một số hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử không đối xứng, hoặc theo cách khác có thể tồn tại dưới dạng hai chất đồng phân đối ảnh, hoặc hai hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang. Do đó, hợp chất theo sáng chế bao gồm hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang cũng như chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang tinh khiết hoặc hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang. Cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế là các chất đồng phân riêng rẽ của hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) nêu trên cũng như các hỗn hợp được làm cân bằng hoàn toàn hoặc một phần bất kỳ của chúng. Sáng chế còn bao gồm các chất đồng phân riêng rẽ của các hợp chất được biểu diễn bằng các công thức nêu trên dưới dạng hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân của nó trong đó một hoặc nhiều tâm không đối xứng bị nghịch chuyển. Sáng chế còn bao gồm các chất đồng phân đồng vị của hợp chất có công thức (I). Ví dụ về các chất đồng phân đồng vị như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có một hoặc nhiều nguyên tử đơteri.

Hợp chất có công thức (I) được chứa trong dược phẩm theo sáng chế. Khi nhóm -COOH hoặc -OH có mặt, thì este được dùng có thể được sử dụng, ví dụ methyl, etyl, pivaloyloxymethyl, và các nhóm tương tự cho -COOH, và axetat maleat và các nhóm tương tự cho -OH, và các este đã biết trong lĩnh vực này để làm thay đổi độ hòa tan hoặc đặc tính thủy phân, để sử dụng làm chế phẩm giải phóng chậm hoặc tiền dược chất.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết được rằng hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng dưới dạng muối dược dụng của chúng. Muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) bao gồm các muối thông thường được tạo thành từ axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng (nghĩa là, không độc) cũng như muối amoni bậc 4. Các muối lấy làm ví dụ bao gồm các muối sau: axetat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, etanol amin, fumarat, gluxeptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat (metansulfonat), metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, monokali maleat, mucat, napsylat, nitrat, N-metylglucamin, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, kali, salixylat, natri, stearat, subaxetat, succinat, tanat, tartrat, teoclat, tosylat (metylbenzensulfonat), triethiodua, trimetylamoni và valerat. Các muối khác, như oxalic và trifloaxetic, mà bản thân chúng không phải là dược dụng, cũng có thể được sử dụng trong quá trình điều chế muối dưới dạng hợp chất trung gian để thu được hợp chất theo sáng chế và chúng tạo thành một khía cạnh khác nữa của sáng chế. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) ở dạng muối tris, nghĩa là tris(hydroxymetyl)aminometan. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) ở dạng muối sulfat. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) ở dạng muối hydroclorua. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) ở dạng muối natri. Một số kiểu muối của hợp chất này có thể là solvat, cụ thể là hydrat. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó ở dạng mono-, di-, tri- hoặc hemi- hydrat.

Hiện nay đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế là chất ức chế phosphatoinositit 3-kinaza (PI3K). Khi enzyme phosphatoinositit 3-kinaza (PI3K) được ức chế bởi hợp chất theo sáng chế, PI3K không thể sử dụng các tác dụng emzym, sinh học và/hoặc dược lý học của nó. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim-mạch, bệnh thoái

hóa thần kinh, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, khả năng di chuyển của tinh trùng, thải ghép, thải bỏ mảnh ghép và tổn thương phổi.

Hợp chất có công thức (I) là thích hợp để điều hòa, đặc biệt là ức chế hoạt tính của phosphatoinositit 3-kinaza (PI3K) và, cụ thể hơn là, chất ức chế chọn lọc isoform beta của phosphatoinositit 3-kinaza (PI3K β). Do đó, hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn qua trung gian PI3K. Việc điều trị này liên quan đến sự điều biến – đáng kể là ức chế hoặc điều hòa giảm – phosphatoinositit 3-kinaza.

Do hợp chất có hoạt tính được lý theo sáng chế có hoạt tính dưới dạng chất ức chế PI3 kinaza, cụ thể là hợp chất này ức chế PI3K β , hoặc theo cách chọn lọc hoặc cùng với một hoặc nhiều PI3K δ , PI3K α , và/hoặc PI3K γ , chúng thể hiện tính hữu dụng về mặt trị liệu trong điều trị khối u nhạy cảm, cụ thể là các khối u này có sự thiếu hụt PTEN.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “thiếu hụt PTEN” hoặc “sự thiếu hụt PTEN” được dùng để mô tả các khối u thiếu hụt chức năng ức chế khối u của PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog). Sự thiếu hụt này bao gồm đột biến gen PTEN, sự giảm hoặc không có PTEN protein khi so sánh với PTEN kiểu dại, hoặc sự đột biến hoặc không có mặt các gen khác gây ra sự ức chế chức năng PTEN.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sự điều trị” hoặc “điều trị” trong ngữ cảnh phương pháp điều trị, được dùng để chỉ việc làm giảm thiểu tình trạng bệnh lý cụ thể, loại trừ hoặc giảm bớt các triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm chậm lại hoặc loại trừ sự lan rộng của tiến triển, xâm lấn hoặc di căn của các tình trạng bệnh lý này và ngăn ngừa hoặc làm chậm lại sự tái xuất hiện của các tình trạng bệnh lý ở đối tượng đã bị nhiễm bệnh trước đó. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị một số tình trạng bệnh lý ở động vật có vú (ví dụ người) cần điều trị.

“Khối u nhạy cảm” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ khối u nhạy cảm với việc điều trị bằng chất ức chế kinaza và cụ thể là khối u nhạy cảm với việc điều trị bằng chất ức chế PI3K β . Khối u có liên quan tới hoạt tính không thích hợp

của PTEN phosphatase và cụ thể là khối u có sự đột biến PTEN, hoặc đột biến chất hoạt hóa ngược dòng của PI3K β kinaza hoặc biểu hiện quá mức chất hoạt hóa ngược dòng của PI3K β kinaza, và do đó nhạy cảm với việc điều trị bằng chất ức chế PI3K β là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và bao gồm cả khối u và bệnh ung thư tiên phát và di căn. Theo một phương án, sự mô tả quá trình điều trị khối u nhạy cảm có thể được sử dụng thay đổi với sự mô tả quá trình điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, “khối u nhạy cảm” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u thiếu hụt PTEN được liệt kê dưới đây:

khối u não (u thần kinh đệm),

u nguyên bào đệm,

bệnh bạch cầu,

hội chứng Bannayan-Zonana,

bệnh Cowden,

bệnh Lhermitte-Duclos,

bệnh ung thư vú,

bệnh ung thư vú do viêm,

bệnh ung thư kết-trực tràng,

u Wilm,

sarcoma Ewing,

sarcoma cơ vân,

u tế bào màng,

u nguyên bào tủy,

ung thư kết tràng,

ung thư đầu và cổ,

ung thư thận,

ung thư phổi,
 ung thư gan,
 u hắc sắc tố,
 caxinom tế bào vảy,
 ung thư buồng trứng,
 ung thư tụy,
 ung thư tiền liệt tuyến,
 ung thư sacom,
 sacom xương,
 khối u tế bào lớn ở xương,
 ung thư tuyến giáp,
 bệnh bạch cầu tế bào T nguyên bào lymphô,
 bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính,
 bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô mạn tính,
 bệnh bạch cầu tế bào tóc,
 bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính,
 bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương cấp tính,
 bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính,
 bệnh bạch cầu tế bào T nguyên bào lymphô cấp tính,
 u tương bào,
 bệnh bạch cầu tế bào lớn mầm miễn dịch,
 bệnh bạch cầu tế bào vỏ,
 đa u tủy,
 bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ,
 đa u tủy,

bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ cấp tính,
 bệnh bạch cầu tiền tủy bào,
 bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào,
 u lymphô ác tính,
 u lymphô Hodgkins,
 u lymphô không Hodgkins,
 u lymphô tế bào T nguyên bào lymphô,
 u lymphô Burkitt,
 u lymphô nang,
 u nguyên bào thần kinh,
 ung thư bàng quang,
 ung thư niệu đạo,
 ung thư âm hộ,
 ung thư cổ tử cung,
 ung thư nội mạc tử cung,
 ung thư thận,
 u trung biểu mô,
 ung thư thực quản,
 ung thư tuyến nước bọt,
 ung thư tế bào gan,
 ung thư dạ dày,
 ung thư mũi-họng,
 ung thư khoang má,
 ung thư miệng,
 khối u tế bào đệm dạ dày-ruột (gastrointestinal stromal tumor: GIST),

và ung thư tinh hoàn.

Theo phương án khác, thuật ngữ “khối u nhạy cảm” bao gồm và bị giới hạn ở ung thư tiền liệt tuyến kháng hormon, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư nội mạc tử cung, ung thư dạ dày, u hắc sắc tố, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, kể cả ung thư vú âm tính với trip, và u thần kinh đệm. Thiếu hụt PTEN có liên quan đến các bệnh ung thư này như được chứng minh trong một số tài liệu đã được công bố, ví dụ, *Am J Clin Pathol.* 2009 Feb;131(2):257-63 (u nguyên bào đệm), *J Clin Neurosci.* 2010 Dec;17(12):1543-7 (u nguyên bào đệm), *Nat Genet.* 2009 May;41(5):619-24 (ung thư tiền liệt tuyến), *Br J Cancer.* 2008 Oct 21;99(8):1296-301 (ung thư tiền liệt tuyến), *Int J Cancer.* 2007 Mar 15;120(6):1284-92 (ung thư tiền liệt tuyến), *J Invest Dermatol.* 2006 Jan;126(1):154-60 (u hắc sắc tố), *J Clin Oncol.* 2006 Jan 10;24(2):288-95 (u hắc sắc tố), *Am J Clin Pathol.* 2005 Oct;124(4):528-36 (u hắc sắc tố), *Int J Oncol.* 2009 Apr;34(4):983-93 (ung thư vú), *Epigenetics.* 2011 May 1;6(5):638-49 (ung thư vú), *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):307-13 (ung thư buồng trứng), *Mod Pathol.* 2010 Oct;23(10):1316-24 (ung thư buồng trứng), *J Pathol.* 2010 Feb;220(3):392-400 (ung thư buồng trứng), *Lung.* 2009 Mar-Apr;187(2):104-9 (ung thư phổi), *Anticancer Res.* 2007 Jan-Feb;27(1B):575-81 (ung thư phổi), *Am J Surg.* 2008 Jun;195(6):719-25 (ung thư kết tràng), *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5924-30 (ung thư kết tràng), *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):621-7 (ung thư cổ tử cung), và *J Oral Pathol Med.* 2002 Aug;31(7):379-84 (ung thư đầu và cổ).

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị chứng xơ hóa ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị. Theo cách khác hoặc một cách chọn lọc, chứng xơ hóa bao gồm xơ cứng hệ thống (SS), bệnh viêm

khớp, bệnh thận, và bệnh xơ gan.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị ung thư tiền liệt tuyến kháng hormon ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị ung thư nội mạc tử cung ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị ung thư dạ dày ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị u hắc sắc tố ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị ung thư đầu và cổ ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư vú âm tính với trip ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể

bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị u thần kinh đệm ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) (kể cả công thức chung phụ cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị khối u nhạy cảm ở động vật có vú cần điều trị.

Khi hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, thuật ngữ "đồng sử dụng" và các thuật ngữ phái sinh của nó như được sử dụng ở đây nghĩa là sử dụng đồng thời hoặc cách sử dụng lần lượt riêng rẽ bất kỳ hợp chất ức chế PI3 kinaza, như được mô tả ở đây, và hoạt chất hoặc các hoạt chất khác nữa, đã biết là hữu hiệu trong điều trị bệnh ung thư, kể cả hóa trị liệu và xạ trị. Thuật ngữ hoạt chất hoặc các hoạt chất khác, như được sử dụng ở đây, bao gồm hợp chất hoặc chất điều trị đã biết hoặc thể hiện các tính chất có lợi khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị bệnh ung thư. Tốt hơn, nếu việc sử dụng là không đồng thời, các hợp chất được sử dụng trong khoảng thời gian ngắn gần với nhau. Hơn nữa, không gặp vấn đề gì nếu các hợp chất được sử dụng ở dạng phân liều như nhau, ví dụ một

hợp chất có thể được sử dụng khu trú và hợp chất khác có thể được sử dụng qua đường miệng.

Thông thường, chất chống khối u bất kỳ mà có hoạt tính chống lại khối u nhạy cảm được điều trị có thể được đồng sử dụng để điều trị bệnh ung thư theo sáng chế. Ví dụ về các chất như vậy có thể được tìm thấy trong tài liệu *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể phân biệt hỗn hợp các chất hữu hiệu dựa vào các đặc tính cụ thể của dược chất và bệnh ung thư có liên quan. Chất chống khối u thông thường hữu hiệu theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kháng vi khuẩn như diterpenoit và vinca alkaloit; phức chất phối trí platin; chất alkyl hóa như mù tạc nitơ, oxazaphosphorin, alkylsulfonat, nitrosoure, và triazen; chất kháng sinh như anthracyclin, actinomycin và bleomycin; chất ức chế topoisomerase II như epipodophyllotoxin; chất chống chuyển hóa như chất tương tự purin và pyrimidin và hợp chất kháng folat; chất ức chế topoisomerase I như camptothecin; hormon và chất tương tự hormon; chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu; chất ức chế tạo mạch tyrosin kinase không phải thụ thể; chất dùng trong liệu pháp miễn dịch; chất tiền chết tế bào theo chương trình; và chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào.

Ví dụ về hoạt chất hoặc các hoạt chất khác nữa để sử dụng phối hợp hoặc đồng sử dụng với hợp chất ức chế PI3 kinase theo sáng chế là chất dùng trong hóa trị liệu.

Chất kháng vi khuẩn hoặc chất chống gián phân là chất đặc hiệu pha chống lại vi khuẩn của tế bào khối u trong pha M hoặc pha gián phân của chu trình tế bào. Ví dụ về chất kháng vi khuẩn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diterpenoit và vinca alkaloit.

Diterpenoit, được tạo ra từ các nguồn tự nhiên, là chất chống ung thư đặc hiệu pha hoạt động ở pha G₂/M của chu trình tế bào. Cho rằng diterpenoit làm ổn định tiểu đơn vị β -tubulin của các vi ống, bằng cách gắn kết với protein này. Sau đó, sự phân giải protein đường như được ức chế bằng cách kìm hãm quá trình gián

phân và tiếp theo là sự chết tế bào. Ví dụ về diterpenoit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và chất tương tự doxetaxel của nó.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hydroxytax-11-en-9-on 4,10-diaxetat 2-benzoat 13-este với (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserin; là sản phẩm diterpen tự nhiên tách được từ cây thông đỏ Thái Bình Dương *Taxus brevifolia* và hiện đang được bán trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm TAXOL®. Đó là một thành viên của họ taxan của terpen. Nó được phân lập đầu tiên vào năm 1971 bởi Wani và các đồng tác giả (J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971), họ đã xác định cấu trúc của nó bằng phương pháp hóa học và tinh thể học tia X. Một cơ chế của hoạt tính của hợp chất này liên quan đến khả năng của paclitaxel trong việc gắn kết với tubulin, bằng cách đó ức chế sự phát triển của tế bào ung thư. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Việc tổng hợp và hoạt tính chống ung thư của một số dẫn xuất paclitaxel có thể được tìm thấy trong tài liệu: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel đã được chấp thuận để sử dụng lâm sàng trong điều trị ung thư buồng trứng kháng ở Mỹ (Markman et al., Yale Journal of Biology và Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273,1989) và để điều trị bệnh ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Đây là một ứng cử viên tiềm năng để điều trị khối u ở da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và carxinom đầu và cổ (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Các hợp chất này còn thể hiện tiềm năng trong điều trị bệnh thận đa nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), ung thư phổi và bệnh sốt rét. Việc điều trị bệnh nhân bằng paclitaxel gây ra sự ức chế tủy xương (dòng đa tế bào, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) liên quan tới khoảng thời gian sử dụng thuốc trên nồng độ ngưỡng (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p,16-23, 1995).

Doxetaxel, (2R,3S)-N-carboxy-3-phenylisoserin,N-*tert*-butyl este, 13-este

với 5 β -20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm có tên TAXOTERE®. Doxetaxel được chỉ định để điều trị bệnh ung thư vú. Doxetaxel là dẫn xuất bán tổng hợp của paclitaxel *q.v.*, được điều chế bằng cách sử dụng tiền chất tự nhiên, 10-deaxetyl-baccatin III, được chiết tách từ lá kim của cây thông đỏ châu Âu. Tính độc làm giới hạn liều lượng doxetaxel là giảm bạch cầu trung tính.

Vinca alkaloit là chất chống khối u đặc hiệu pha được tạo ra từ cây dừa cạn. Vinca alkaloit có tác dụng lên pha M (gián phân) của chu trình tế bào bằng cách gắn kết đặc hiệu với tubulin. Do đó, phân tử tubulin đã gắn kết không thể polyme hóa thành vi quản. Quá trình gián phân được cho là được ngăn chặn trong pha meta cùng với sự chết tế bào sau đó. Ví dụ về vinca alkaloit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinblastin, vincristin, và vinorelbin.

Vinblastin, vincalukoblastin sulfat, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là VELBAN® dưới dạng dung dịch tiêm. Mặc dù, có thể chỉ định dưới dạng liệu pháp điều trị dòng thứ cấp nhiều khối u rắn khác nhau, nó chủ yếu được chỉ định trong điều trị ung thư tinh hoàn và nhiều u lymphô khác kể cả bệnh Hodgkin; và u lymphô do lymphô bào và mô bào. Úc chế tủy là một tác dụng phụ làm giới hạn liều lượng vinblastin.

Vincristin, vincalukoblastin, 22-oxo-, sulfat, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là ONCOVIN® dưới dạng dung dịch tiêm. Vincristin được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và cũng được sử dụng trong điều trị u lymphô ác tính Hodgkin và không Hodgkin. Tác dụng rụng lông tóc và tác dụng lên thần kinh là tác dụng phụ thông thường nhất của vincristin và tới tác dụng ức chế tủy với mức độ thấp hơn và viêm niêm mạc dạ dày-ruột xảy ra.

Vinorelbin, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-C'-norvincalukoblastin [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutandioat (1:2) (muối)], hiện đang được bán trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm chứa vinorelbin tatrát (NAVELBINE®), là một vinca alkaloit bán tổng hợp. Vinorelbin được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất khác dùng trong hóa trị liệu, như xisplatin, trong điều trị các khối u rắn khác

nhau, cụ thể là dung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú tiến triển, và ung thư tiền liệt tuyến kháng hormon. Ước chế tùy là tác dụng phụ thông thường nhất làm giảm hạn chế liều lượng vinorelbin.

Phức chất phối trí platin là chất chống ung thư không đặc hiệu pha, có tương tác với ADN. Phức chất platin đi vào tế bào khối u, trải qua quá trình hydrat hóa và tạo ra liên kết giữa và trong chuỗi với ADN gây ra tác dụng sinh học đảo ngược cho khối u. Ví dụ về phức chất phối trí platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xisplatin và carboplatin.

Xisplatin, cis-diamindicloplatin, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là PLATINOL® dưới dạng dung dịch tiêm. Xisplatin chủ yếu được chỉ định trong điều trị ung thư tinh hoàn và ung thư buồng trứng di căn và ung thư bàng quang tiến triển. Tác dụng phụ quan trọng nhất làm hạn chế việc sử dụng xisplatin là tính độc đối với thận, mà có thể được kiểm soát bằng cách hydrat hóa và tăng bài niệu, và tính độc đối với tai.

Carboplatin, platin, diamin [1,1-xyclobutan-dicarboxylat(2-)-O,O'], hiện đang được bán sẵn trên thị trường là PARAPLATIN® dưới dạng dung dịch tiêm. Carboplatin chủ yếu được chỉ định trong quá trình điều trị hàng thứ nhất và thứ hai carxinom buồng trứng tiến triển. Ước chế tùy xương là độc tính làm giới hạn liều lượng carboplatin.

Chất alkyl hóa là chất chống ung thư không đặc hiệu pha và chất ái điện tử mạnh. Thông thường, chất alkyl hóa tạo ra liên kết đồng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN qua gốc ái nhân của phân tử ADN như nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxy, carboxyl, và imidazol. Việc alkyl hóa này phá vỡ chức năng axit ở nhân dẫn tới gây chết tế bào. Ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mù tạc nitơ như xyclophosphamit, melphalan, và clorambuxil; alkyl sulfonat như busulfan; nitrosoure như carmustin; và triazen như dacarbazin.

Xyclophosphamit, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén CYTOXAN®. Xyclophosphamit được chỉ định làm chất điều trị duy nhất hoặc phối hợp với chất khác dùng trong hóa trị liệu, trong

điều trị u lymphô ác tính, đa u tủy, và bệnh bạch cầu. Rụng lông tóc, buồn nôn, nôn mửa và giảm bạch cầu là các tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng xyclophosphamit.

Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanin, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén ALKERAN®. Melphalan được chỉ định để điều trị giảm đau trong bệnh đa u tủy và carxinom nội mô buồng trứng không thể cắt bỏ. Úc chế tủy xương là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng melphalan.

Clorambuxil, axit 4-[bis(2-cloetyl)amino]benzenbutanoic, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng viên nén LEUKERAN®. Clorambuxil được chỉ định để điều trị giảm đau bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính, và u lymphô ác tính như sacom lymphô, u lymphô nang lớn, và bệnh Hodgkin. Úc chế tủy xương là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng clorambuxil.

Busulfan, 1,4-butandiol dimetansulfonat, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng viên nén MYLERAN®. Busulfan được chỉ định để điều trị giảm đau bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính. Úc chế tủy xương là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng busulfan.

Carmustin, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosoure, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng các lọ riêng rẽ chứa chất được làm đông khô là BiCNU®. Carmustin được chỉ định để điều trị giảm đau dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với các chất khác đối với khối u não, đa u tủy, bệnh Hodgkin, và u lymphô không phải bệnh Hodgkin. Úc chế tủy chậm là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng carmustin.

Dacarbazin, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamit, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng các lọ riêng rẽ chứa chất là DTIC-Dome®. Dacarbazin được chỉ định để điều trị u hắc sắc tố ác tính di căn và phối hợp với các chất khác để điều trị dòng thứ cấp bệnh Hodgkin. Buồn nôn, nôn mửa, và chán ăn là các tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng dacarbazin.

Chất chống khối u kháng sinh là chất không đặc hiệu pha, gắn kết hoặc xen

vào ADN. Thông thường, tác dụng này tạo ra phức chất ADN ổn định hoặc làm đứt chuỗi, phá vỡ chức năng bình thường của axit nucleic dẫn tới việc làm chết tế bào. Ví dụ về chất chống khối u kháng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, actinomycin như dactinomycin, anthracycline như daunorubicin và doxorubicin; và bleomycin.

Dactinomycin, còn được biết đến là Actinomycin D, hiện đang được bán sẵn trên thị trường ở dạng tiêm được là COSMEGEN®. Dactinomycin được chỉ định để điều trị u Wilm và sarcoma cơ vân. Buồn nôn, nôn mửa, và chán ăn là các tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng dactinomycin.

Daunorubicin, (8S-cis-)-8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthaxendion hydrochlorua, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng vi thể mỡ tiêm được là DAUNOXOME® hoặc dưới dạng thuốc tiêm là CERUBIDINE®. Daunorubicin được chỉ định để làm thuyên giảm bệnh trong điều trị bệnh bạch cầu không lymphô bào cấp tính và sarcoma Kaposi có liên quan đến HIV tiến triển. Úc chế tủy là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng daunorubicin.

Doxorubicin, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthaxendion hydrochlorua, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng thuốc tiêm là RUBEX® hoặc ADRIAMYXIN RDF®. Doxorubicin chủ yếu được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính, nhưng nó còn là thành phần hữu ích trong điều trị một số khối u rắn và u lymphô. Úc chế tủy là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng doxorubicin.

Bleomycin, hỗn hợp bao gồm chất kháng sinh glycopeptit gây độc tế bào cô lập từ chủng *Streptomyces verticillus*, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là BLENOXANE®. Bleomycin được chỉ định để điều trị giảm đau, dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với các chất khác, trong sarcoma tế bào vảy, u lymphô, và sarcoma tinh hoàn. Độc tính đối với phổi và da là các tác dụng phụ thông thường

nhất làm giới hạn liều lượng bleomycin.

Chất ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epipodophyllotoxin.

Epipodophyllotoxin là chất chống khối u đặc hiệu pha được chiết xuất từ cây khoai ma. Thông thường, epipodophyllotoxin tác dụng lên tế bào ở pha S và G₂ của chu trình tế bào bằng cách tạo ra phức chất bậc ba với topoisomeraza II và ADN làm đứt chuỗi ADN. Các đoạn đứt của chuỗi kết tụ lại và sau đó gây chết tế bào. Ví dụ về epipodophyllotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etoposít và teniposit.

Etoposít, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-etyliden-β-D-glucopyranosit], hiện đang được bán trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nang là VePESID® và thường được gọi là VP-16. Etoposít được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị ung thư tinh hoàn và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Ức chế tùy là tác dụng phụ thông thường nhất của etoposít. Phạm vi ảnh hưởng của giảm bạch cầu có xu hướng nghiêm trọng hơn giảm tiểu cầu.

Teniposit, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-thenyliden-β-D-glucopyranosit], hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm là VUMON® và thường được gọi là VM-26. Teniposit được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em. Ức chế tùy là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng teniposit. Teniposit có thể gây ra cả giảm bạch cầu lẫn giảm tiểu cầu.

Chất chống khối u chống chuyển hóa là chất chống khối u đặc hiệu pha có tác động ở pha S (tổng hợp ADN) của chu trình tế bào bằng cách ức chế quá trình tổng hợp ADN hoặc bằng cách ức chế quá trình tổng hợp bazơ purin hoặc pyrimidin và bằng cách đó hạn chế quá trình tổng hợp ADN. Do đó, pha S không tiến triển nữa và tiếp theo là gây chết tế bào. Ví dụ về chất chống khối u chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flouxaxil, metotrexat, xytarabin, mecaptopurin, thioguanin, và gemxitabin.

5-flouraxil, 5-flo-2,4-(1H,3H) pyrimidindion, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là flouraxil. Việc sử dụng 5-flouraxil dẫn tới ức chế quá trình tổng hợp thymidylat và còn được chèn vào cả ARN và ADN. Thông thường, kết quả là chết tế bào. 5-flouraxil được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị carxinom vú, kết tràng, trực tràng, dạ dày và tụy. Ức chế tủy và viêm niêm mạc là tác dụng phụ hạn chế liều lượng 5-flouraxil. Các chất tương tự flopyrimidin khác bao gồm 5-flo deoxyuridin (floxuridin) và 5-flodeoxyuridin monophosphat.

Xytarabin, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinon, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là CYTOSAR-U® và thường được gọi là Ara-C. Người ta cho rằng xytarabin thể hiện tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế sự kéo dài mạch ADN bằng cách chèn xytarabin đầu cuối vào mạch ADN đang phát triển. Xytarabin được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Các chất tương tự xytidin khác bao gồm 5-azaxytidin và 2',2'-diflodeoxyxytidin (gemxitabin). Xytarabin gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và viêm niêm mạc.

Mercaptopurin, 1,7-dihydro-6H-purin-6-thion monohydrat, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là PURINTHOL®. Mercaptopurin thể hiện tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế quá trình tổng hợp ADN bằng cơ chế vẫn chưa được biết rõ. Mercaptopurin được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Ức chế tủy và viêm niêm mạc dạ dày-ruột được cho là tác dụng phụ của mercaptopurin ở liều cao. Chất tương tự mercaptopurin hữu hiệu là azathioprin.

Thioguanin, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purin-6-thion, hiện đang được bán sẵn trên thị trường là TABLOID®. Thioguanin thể hiện tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế quá trình tổng hợp ADN bằng cơ chế vẫn chưa được biết rõ. Thioguanin được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Ức chế tủy, kể cả giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và thiếu máu, là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng thioguanin. Tuy nhiên, tác dụng phụ lên dạ dày-ruột xảy ra và có thể làm giới

hạn liều lượng hợp chất này. Các chất tương tự purin khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenin, fludarabin phosphat, và cladribin.

Gemxitabin, 2'-deoxy-2',2'-difloxytidin monohydroclorua (đồng phân β), hiện đang được bán sẵn trên thị trường là GEMZAR®. Gemxitabin thể hiện tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S và bằng cách chen quá trình phát triển của tế bào qua biên G1/S. Gemxitabin được chỉ định phối hợp với xisplatin trong điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ tiến triển cục bộ và chỉ định dùng một mình trong điều trị ung thư tụy tiến triển cục bộ. Ức chế tủy, kể cả giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và thiếu máu, là tác dụng phụ thông thường nhất làm giới hạn liều lượng gemxitabin.

Metotrexat, axit N-[4[(2,4-diamino-6-pteridiny)l)metyl]metylamino]benzoyl]-L-glutamic, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng metotrexat natri. Metotrexat thể hiện tác dụng lên pha tế bào, đặc biệt ở pha S bằng cách ức chế quá trình tổng hợp, sửa chữa và/hoặc sao chép ADN nhờ việc ức chế axit dyhydrofolic reductaza cần thiết cho sự tổng hợp purin nucleotit và thymidylat. Metotrexat được chỉ định dưới dạng chất duy nhất hoặc phối hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị carxinom màng đệm, bệnh bạch cầu thể màng não, u lymphô không Hodgkin, và carxinom vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang. Ức chế tủy (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và thiếu máu) và viêm niêm mạc được cho là tác dụng phụ của việc sử dụng metotrexat.

Camptothecin, kể cả, camptothecin và dẫn xuất camptothecin là có sẵn hoặc đang trong quá trình phát triển dưới dạng chất ức chế topoisomeraza I. Tác dụng gây độc tế bào của camptothecin được cho là có liên quan đến hoạt tính ức chế topoisomeraza I của nó. Ví dụ về camptothecin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, irinotecan, topotecan, và các dạng quang học khác của 7-(4-metylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20-camptothecin được mô tả dưới đây.

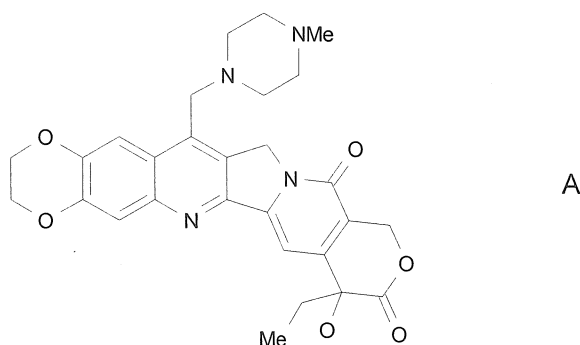
Irinotecan HCl, (4S)-4,11-dietyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)cacbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydroclorua, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®.

Irinotecan là dẫn xuất của camptothecin gắn kết, cùng với chất chuyển hóa

hoạt tính của nó SN-38, với phức chất topoisomeraza I – ADN. Người ta cho rằng tính gây độc tế bào xảy ra là kết quả của sự đứt gãy chuỗi kép không sửa chữa được gây ra bởi sự tương tác của topoisomeraza I : ADN : irinotecan hoặc phức chất bậc ba SN-38 với enzym sao chép. Irinotecan được chỉ định để điều trị ung thư kết tràng hoặc trực tràng di căn. Các tác dụng phụ làm giới hạn liều lượng irinotecan HCl là ức chế tủy, kể cả giảm bạch cầu trung tính, và tác dụng lên dạ dày-ruột, kể cả tiêu chảy.

Topotecan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)metyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydroclorua, hiện đang được bán sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch tiêm HYCAMTIN®. Topotecan là dẫn xuất của camptothecin gắn kết với phức chất topoisomeraza I – ADN và ngăn ngừa sự sao chép mảnh vỡ của chuỗi đơn gây ra bởi topoisomeraza I đáp ứng với biến dạng xoắn của phân tử ADN. Topotecan được chỉ định đối với điều trị hàng thứ hai carcinom buồng trứng và ung thư phổi tế bào nhỏ di căn. Tác dụng phụ làm hạn chế liều lượng topotecan HCl là ức chế tủy, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính.

Cũng được quan tâm là dẫn xuất camptothecin có công thức A dưới đây, hiện tại đang được phát triển, kể cả dạng hỗn hợp racemic (R,S) cũng như các chất đồng phân đối ảnh R và S:



được biết đến với tên hóa học “7-(4-methylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20(R,S)-camptothecin (hỗn hợp racemic) hoặc “7-(4-methylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20(R)-camptothecin (chất đồng phân đối ảnh R) hoặc “7-(4-methylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20(S)-camptothecin (chất đồng phân đối ảnh S). Hợp chất này cũng như các hợp chất có liên quan được mô tả, kể cả

phương pháp điều chế chúng, trong các patent Mỹ số 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ đang xét nghiệm số 08/977,217 (11,24,1997).

Hormon và chất tương tự hormon là các hợp chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư trong đó có mối liên hệ giữa hormon và sự phát triển và/hoặc không có sự phát triển của bệnh ung thư. Ví dụ về hormon và chất tương tự hormon có thể được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adrenocorticosteroid như prednison và prednisolon mà có thể được sử dụng trong điều trị u lymphô ác tính và bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em; aminoglutethimide và các chất ức chế aromataza khác như anastrozol, letrozol, vorazol, và exemestan có thể được sử dụng trong điều trị carxinom vú tuyến thượng thận và carxinom vú phụ thuộc hormon chứa thụ thể estrogen; progestrin như megestrol axetat có thể được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư vú phụ thuộc hormon và carxinom nội mạc tử cung; estrogen, androgen, và chất kháng androgen như flutamid, nilutamit, bicalutamit, xyproteron axetat và 5 α -reductaza như finasterit và dutasterit, có thể được sử dụng trong điều trị carxinom tuyến tiền liệt và phì đại tuyến tiền liệt lành tính; chất kháng estrogen như tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen, iodoxyfen, cũng như chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM: selective estrogen receptor modulator) như các chất được mô tả trong patent Mỹ số 5,681,835, 5,877,219, và 6,207,716, có thể được sử dụng trong điều trị carxinom vú phụ thuộc hormon và các bệnh ung thư nhạy cảm khác; và hormon giải phóng gonadotropin (GnRH: gonadotropin-releasing hormone) và chất tương tự của nó kích thích sự giải phóng hormon hoàng thể (LH: leutinizing hormone) và/hoặc hormon kích thích nang trứng (FSH: follicle stimulating hormone) để điều trị carxinom tuyến tiền liệt, ví dụ, chất chủ vận và chất đối kháng LHRH như goserelin axetat và luprolit.

Chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu là chất ức chế có tác dụng chẹn hoặc ức chế quy trình hóa học tạo ra sự thay đổi nội bào. Như được sử dụng ở đây sự thay đổi này là tăng sinh hoặc biệt hóa tế bào. Chất ức chế tải nạp tín hiệu có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, tyrosin kinaza không thụ thể, chất chẹn vùng SH2/SH3, serin/threonin kinaza,

phosphotidyl inositol-3 kinaza, truyền tín hiệu myo-inositol, và gen sinh u Ras.

Một số protein tyrosin kinaza xúc tác quá trình phosphoryl hóa gốc tyrosyl cụ thể trong nhiều protein khác nhau liên quan đến quá trình điều hòa sự phát triển của tế bào. Các protein tyrosin kinaza như vậy có thể được phân loại là kinaza thụ thể hoặc không thụ thể.

Tyrosin kinaza thụ thể là protein xuyên màng có vùng gắn kết phối tử ngoại bào, vùng xuyên màng và vùng tyrosin kinaza. Tyrosin kinaza thụ thể có liên quan đến quá trình điều hòa sự phát triển của tế bào và nói chung được gọi là thụ thể yếu tố phát triển. Sự hoạt hóa không thích hợp hoặc không kiểm soát được nhiều kinaza này, nghĩa là hoạt tính thụ thể yếu tố phát triển kinaza bất thường, ví dụ bằng sự biểu hiện quá mức hoặc đột biến, thể hiện là gây ra sự phát triển tế bào không kiểm soát được. Do đó, hoạt tính bất thường của kinaza này có liên quan đến sự phát triển mô ác tính. Do đó, chất ức chế các kinaza này có thể tạo ra phương pháp điều trị bệnh ung thư. Thụ thể yếu tố phát triển, ví dụ, thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFr: epidermal growth factor receptor), thụ thể yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFr: platelet derived growth factor receptor), erbB2, erbB4, thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGFr), tyrosin kinaza có vùng tương đồng kiểu globulin miễn dịch và yếu tố phát triển biểu bì (TIE-2), thụ thể yếu tố phát triển insulin (IGFI: insulin growth factor-I), yếu tố kích thích quần thể đại thực bào (cfms: macrophage colony stimulating factor), BTK, ckit, cmet, thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGF: fibroblast growth factor), thụ thể Trk (TrkA, TrkB, và TrkC), thụ thể ephrin (eph), và gen sinh u proto RET. Một số chất ức chế thụ thể phát triển đang được phát triển và bao gồm chất đối kháng thụ thể, kháng thể, chất ức chế tyrosin kinaza và oligonucleotit đối nghĩa. Thụ thể yếu tố phát triển và chất ức chế chức năng thụ thể yếu tố phát triển được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; và Loftis, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Tyrosin kinaza không phải là kinaza thụ thể yếu tố phát triển được gọi là

tyrosin kinaza không thụ thể. Tyrosin kinaza không thụ thể có thể được sử dụng theo sáng chế, là đích hoặc đích tiềm năng của thuốc trị bệnh ung thư, bao gồm cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion kinase (kinaza bám dính điểm)), Brutons tyrosin kinaza, và Bcr-Abl. Các kinaza không thụ thể và các chất ức chế chức năng tyrosin kinaza không thụ thể được mô tả trong tài liệu Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 – 80; và Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

Chất chẹn vùng SH2/SH3 là chất phá vỡ gắn kết vùng SH2 hoặc SH3 trong nhiều loại enzym hoặc protein gá lắp khác nhau kể cả, tiểu đơn vị PI3-K p85, kinaza thuộc họ Src, phân tử gá lắp (Shc, Crk, Nck, Grb2) và Ras-GAP. Vùng SH2/SH3 là đích đối với các thuốc chống ung thư được mô tả trong tài liệu Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Chất ức chế Serin/Threonin Kinaza kể cả chất chẹn tầng MAP kinaza bao gồm các chất chẹn Raf kinaza (rafk), Kinaza được điều hòa gián phân và ngoại bào (MEK: Mitogen and Extracellular Regulated Kinase), và kinaza được điều hòa ngoại bào (ERK: Extracellular Regulated Kinase); và các chất chẹn thành viên họ Protein kinaza C kể cả chất chẹn PKC (alpha, beta, gama, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Họ Ikb kinaza (IKKa, IKKb), kinaza họ PKB, thành viên họ AKT kinaza, và kinaza thụ thể TGF beta. Các Serin/Threonin kinaza và chất ức chế của chúng được mô tả trong tài liệu Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., và Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., và Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic và Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; patent Mỹ số 6,268,391; và Martinez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Chất ức chế thành viên họ phosphatidyl inositol-3 kinaza kể cả chất chẹn PI3-kinaza, ATM, DNA-PK, và Ku cũng có thể được sử dụng theo sáng chế.

Kinaza này được bàn luận trong tài liệu Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogen* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; và Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Cũng có thể được sử dụng theo sáng chế là chất ức chế truyền tín hiệu Myo-inositol như chất chẹn phospholipaza C và các chất tương tự Myo-inositol. Các chất ức chế tín hiệu này được mô tả trong tài liệu Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Một nhóm khác của chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu là chất ức chế gen sinh u Ras. Các chất ức chế này bao gồm chất ức chế farnesyltransferasza, geranyl-geranyl transferasza, và CAAX proteaza cũng như oligonucleotit đối nghĩa, ribozym và liệu pháp miễn dịch. Các chất ức chế này cũng thể hiện tác dụng chẹn quá trình hoạt hóa ras trong tế bào chứa ras đột biến kiểu đại, bằng cách đó có tác dụng như là chất chống tăng sinh. Việc ức chế gen sinh u Ras được bàn luận trong tài liệu Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; và *BioChem. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Như nêu trên, chất đối kháng kháng thể đối với sự gắn kết phối tử thụ thể kinaza cũng có thể có tác dụng như là chất ức chế tải nạp tín hiệu. Nhóm chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu này bao gồm việc sử dụng kháng thể được làm cho có tính người ở vùng gắn kết phối tử ngoại bào của tyrosin kinaza thụ thể. Ví dụ kháng thể đặc hiệu Imclone C225 EGFR (xem tài liệu Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); kháng thể Herceptin ® erbB2 (xem tài liệu *Tyrosin Kinase Signalling in Breast Cancer:erbB Family Receptor Tyrosin Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); và kháng thể đặc hiệu 2CB VEGFR2 (xem tài liệu Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Chất ức chế sự tạo mạch kinaza không thụ thể cũng có thể được sử dụng theo sáng chế. Chất ức chế sự tạo mạch VEGFR và TIE2 có liên quan được bàn luận trên đây liên quan tới chất ức chế tải nạp tín hiệu (cả hai thụ thể này đều là tyrosin kinaza thụ thể). Do đó, chất ức chế tyrosin kinaza không thụ thể có thể được sử dụng phối hợp với chất ức chế sáng chế. Ví dụ, kháng thể kháng VEGF, không nhận biết VEGFR (tyrosin kinaza thụ thể), nhưng gắn kết với phối tử; chất ức chế integrin phân tử nhỏ ($\alpha_v\beta_3$) sẽ ức chế sự tạo mạch; endostatin và angiostatin (non-RTK) cũng có thể chứng tỏ tính hữu dụng khi phối hợp với chất ức chế họ đã được mô tả. (Xem tài liệu Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, và Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Các chất được sử dụng trong quá trình sử dụng liệu pháp miễn dịch cũng có thể được sử dụng phối hợp với hợp chất có công thức (I). Có một số phương thức miễn dịch học tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại erbB2 hoặc EGFR. Nói chung, các phương thức này thuộc lĩnh vực tiêm chủng u. Hiệu quả của các phương pháp miễn dịch này có thể được tăng mạnh nhờ việc ức chế kết hợp chu trình truyền tín hiệu erbB2/EGFR bằng cách sử dụng chất ức chế phân tử nhỏ. Sự thảo luận về phương pháp miễn dịch/tiêm chủng u chống lại erbB2/EGFR được tìm thấy trong tài liệu Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; và Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, và Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Các chất được sử dụng trong phương pháp tiền chết tế bào theo chương trình (ví dụ, oligonucleotit đối nghĩa bcl-2) cũng có thể được sử dụng trong hỗn hợp theo sáng chế. Các thành viên của họ protein Bcl-2 chẹn quá trình chết tế bào theo chương trình. Do đó, việc điều hòa tăng bcl-2 có liên quan đến sự kháng hóa học. Các nghiên cứu đã thể hiện rằng yếu tố phát triển biểu bì (EGF: epidermal growth factor) kích thích thành viên kháng chết tế bào theo chương trình của họ bcl-2 (nghĩa là, mcl-1). Do đó, các phương thức được tạo ra để điều hòa giảm sự biểu hiện của bcl-2 trong khối u đã chứng minh ích lợi lâm sàng và hiện nay đang trong giai đoạn thử nghiệm pha II/III, gọi là oligonucleotit đối nghĩa Genta's G3139 bcl-2. Các phương thức gây chết tế bào theo chương trình này sử dụng oligonucleotit đối nghĩa đối với bcl-2 được bàn luận trong tài liệu Water JS et al. (2000), *J. Clin.*

Oncol. 18: 1812-1823; và Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Chất ức chế truyền tín hiệu của chu trình tế bào ức chế các phân tử liên quan đến việc kiểm soát chu trình tế bào. Họ protein kinaza được gọi là kinaza phụ thuộc xyclin (CDK: cyclin dependent kinase) và tương tác của chúng với họ protein được gọi là xyclin kiểm soát tiến triển của chu trình tế bào nhân điển hình. Việc hoạt hóa và làm bất hoạt phối hợp các phức chất xyclin/CDK khác nhau là cần thiết đối với tiến trình bình thường từ đầu tới cuối chu trình tế bào. Một số chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào đang được phát triển. Ví dụ, ví dụ về kinaza phụ thuộc xyclin, kể cả CDK2, CDK4, và CDK6 và chất ức chế chúng được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

Theo một phương án, phương án điều trị bệnh ung thư theo sáng chế bao gồm việc đồng sử dụng hợp chất có công thức I và/hoặc muối, hydrat, solvat hoặc tiền dược chất được dụng của nó và ít nhất một chất chống khối u, như chất được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng vi khuẩn, phức chất phối trí platin, chất alkyl hóa, chất kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, chất chống chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, hormon và chất tương tự hormon, chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu, chất ức chế tạo mạch tyrosin kinaza không thụ thể, chất dùng trong liệu pháp miễn dịch, chất tiền chết tế bào theo chương trình, và chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào.

Hợp chất có hoạt tính được lý theo sáng chế được đưa vào các dạng phân liều thông thường như viên nang, viên nén, hoặc chế phẩm dùng để tiêm. Chất mang được dụng rắn hoặc lỏng được sử dụng. Chất mang rắn bao gồm tinh bột, lactoza, canxi sulfat dihydrat, terra alba, sucroza, bột talc, gelatin, aga, pectin, acaxia, magie stearat, và axit stearic. Chất mang lỏng bao gồm xi rô, dầu lạc, dầu oliu, nước muối, và nước. Tương tự, chất mang hoặc chất làm loãng có thể bao gồm chất giải phóng kéo dài bất kỳ, như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat, một mình hoặc cùng với sáp. Lượng chất mang rắn thay đổi trong một khoảng rộng, nhưng tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 25mg đến 1g mỗi đơn vị phân liều. Khi chất mang lỏng được sử dụng, chế phẩm sẽ ở dạng xi rô, còn ngọt, nhũ tương, viên nang gelatin mềm, chất lỏng vô khuẩn tiêm được như ống tiêm

hoặc hỗn dịch lỏng trong nước hoặc không trong nước.

Dược phẩm được bào chế theo các phương pháp thông thường của các nhà hóa dược liên quan đến việc trộn, tạo hạt và ép, nếu cần, đối với dạng viên nén, hoặc trộn, điền đầy và hòa tan các thành phần, nếu thích hợp, để tạo ra sản phẩm dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa mong muốn.

Liều lượng của hợp chất có hoạt tính dược lý theo sáng chế là đơn vị phân liều lượng phẩm như được mô tả trên đây sẽ là lượng hữu hiệu, không độc, tốt hơn là được chọn nằm trong khoảng 0,001-100mg/kg hoạt chất, tốt hơn là 0,001-50mg/kg. Khi điều trị cho bệnh nhân là người cần chất ức chế PI3K, liều lựa chọn được sử dụng tốt hơn là từ 1 đến 6 lần hằng ngày qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Dạng sử dụng ngoài đường tiêu hóa được ưu tiên bao gồm khu trú, qua đường trực tràng, qua da, bằng cách tiêm và truyền liên tục. Tốt hơn, nếu đơn vị liều dùng qua đường miệng để sử dụng cho người chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3500mg. Theo một phương án, liều dùng qua đường miệng để sử dụng cho người chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 1000mg mỗi ngày. Việc sử dụng qua đường miệng, trong đó sử dụng liều lượng thấp hơn là được ưu tiên. Tuy nhiên, việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ở liều cao, cũng có thể được thực hiện nếu an toàn và thuận tiện cho bệnh nhân.

Liều lượng tối ưu để được sử dụng có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và sẽ thay đổi phụ thuộc vào chất ức chế kinaza PI3 cụ thể được sử dụng, hàm lượng của dược phẩm, cách sử dụng và tiến triển của tình trạng bệnh lý. Các yếu tố bổ sung phụ thuộc vào bệnh nhân cụ thể được điều trị sẽ tạo ra nhu cầu để điều chỉnh liều lượng, kể cả tuổi, trọng lượng, chế độ ăn uống của bệnh nhân và thời gian sử dụng thuốc. Liều lượng lấy làm ví dụ về chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) tương đương với lượng 10mg, 25mg, và 100mg, được sử dụng một mình, theo liều đa hoặc phối hợp. Một liều dùng lấy làm ví dụ khác là chế phẩm dùng qua đường miệng chứa muối tris(hydroxymetyl)aminometan của axit 2-metyl-1-([2-metyl-3-(triflometyl)phenyl] metyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic tương đương với bazơ tự do của axit 2-metyl-1-([2-

methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic với lượng 10mg, 25mg, hoặc 100mg.

Phương pháp được mô tả trong sáng chế bao gồm việc gây tác dụng ức chế PI3 kinaza ở động vật có vú, kể cả người, bao gồm việc cho đối tượng cần tác dụng này sử dụng hợp chất có hoạt tính được lý theo sáng chế với lượng có tác dụng điều biến/ức chế PI3 kinaza.

Sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để sử dụng làm chất ức chế PI3 kinaza.

Sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị.

Sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim-mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, khả năng di động của tinh trùng, thai ghép, thải bỏ mảnh ghép và tổn thương phổi.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để sử dụng dưới dạng chất ức chế PI3, trong đó được phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim-mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, khả năng di động của tinh trùng, thai ghép, thải bỏ mảnh ghép và tổn thương phổi, trong đó được phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang được dụng.

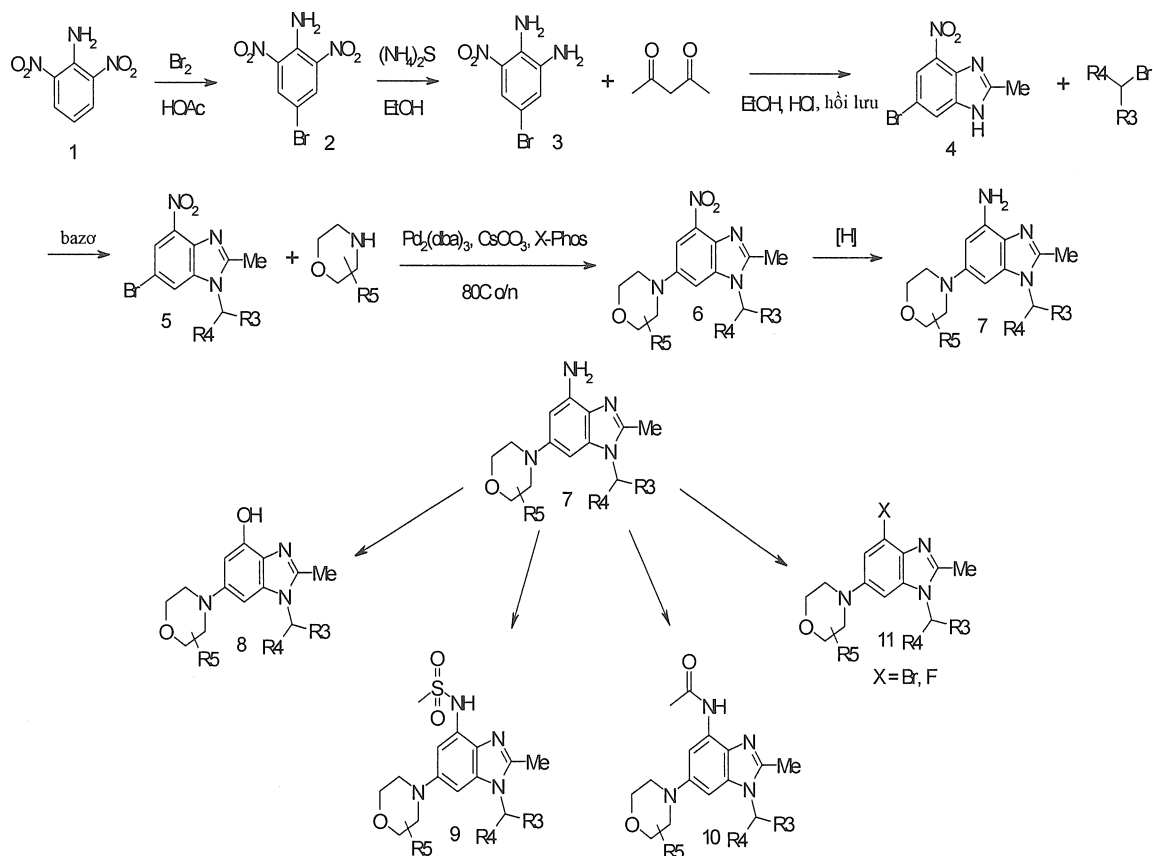
Ngoài ra, hợp chất có hoạt tính được lý theo sáng chế có thể được đồng sử dụng với các hoạt chất khác, kể cả các hợp chất đã biết là có tính hữu dụng khi được sử dụng phối hợp với chất ức chế PI3 kinaza.

Không cần giải thích thêm, tin rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng bản mô tả trên đây, sử dụng sáng chế ở phạm vi đầy đủ nhất của nó. Do đó, các ví dụ dưới đây được hiểu là chỉ để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

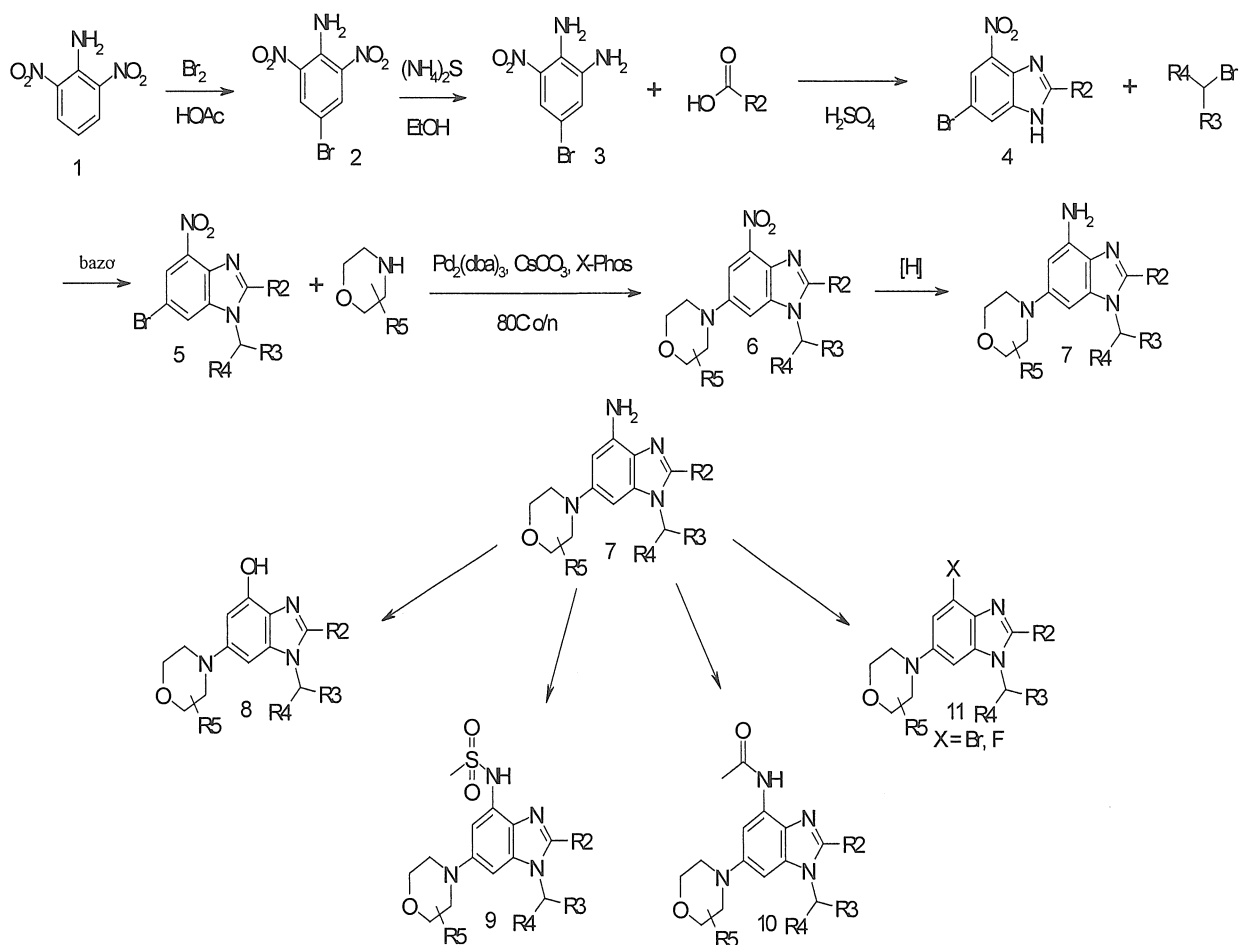
Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các sơ đồ chung I – VII, như được mô tả dưới đây.

Sơ đồ I ($R_2 = \text{Me}$)



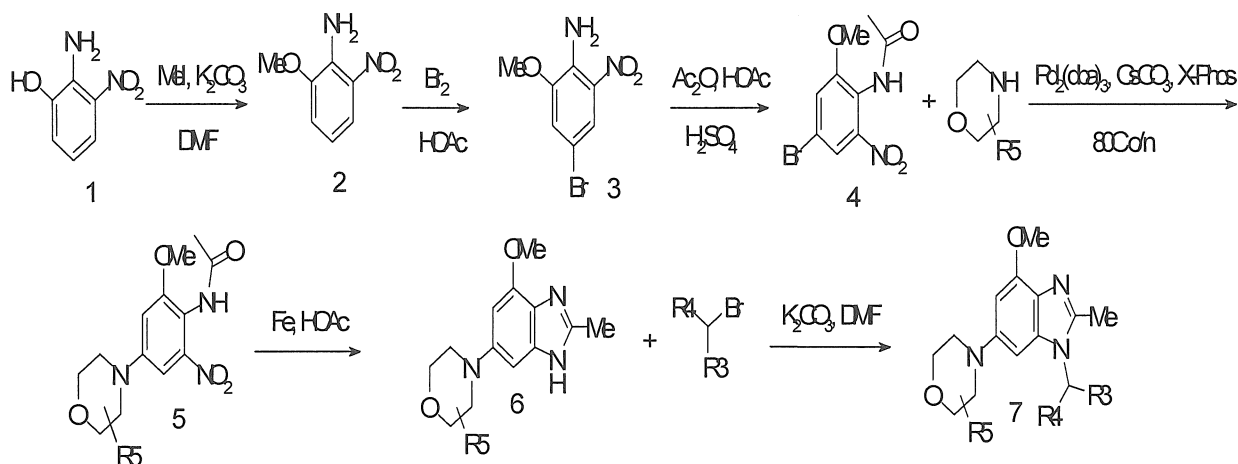
2,6-dinitro anilin 1 có thể được brom hóa bằng brom trong axit axetic để tạo ra 4-bromo-2,6-dinitroanilin 2, hợp chất này có thể được khử thành di-amino nitro benzen 3 bằng $(\text{NH}_4^+)_2\text{S}$. Phản ứng tiếp theo của hợp chất 3 với 2,4-pentandion với sự có mặt của axit mạnh ở nhiệt độ hồi lưu, trong dung môi rượu, tạo ra nitrobenzimidazol 4. Việc alkyl hóa để tạo ra benzimidazol được thế 5 có thể được thực hiện bằng alkyl halogenua được thế thích hợp cùng với bazơ, như K_2CO_3 , trong dung môi phân cực không proton, như DMF. Sau đó, việc thay thế brom trong nhân thơm bằng morpholin được xúc tác bởi paladi có thể tạo ra nitrobenzimidazol được thế 6, hợp chất này sau đó có thể được khử thành amino benzimidazol 7. Sau đó, amino benzimidazol 7 có thể được chuyển hóa thành chất tương tự hydroxyl 8, sulfonamit 9, amit 10, và chất tương tự halo 11, bằng cách sử dụng các phương pháp hữu cơ chuẩn.

Sơ đồ II



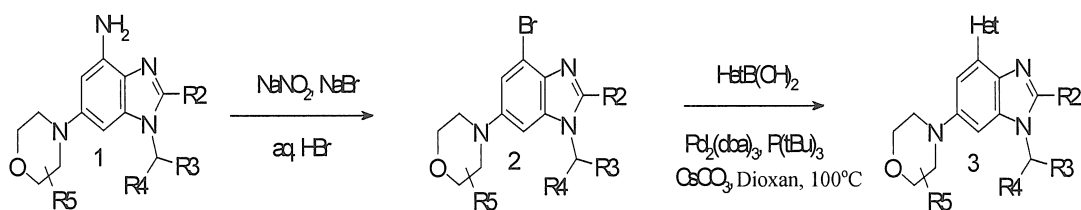
2,6-dinitro anilin 1 có thể được brom hóa bằng brom trong axit axetic để tạo ra 4-bromo-2,6-dinitroanilin 2, hợp chất này có thể được khử thành di-amino nitro benzen 3 bằng $(\text{NH}_4^+)_2\text{S}$. Phản ứng tiếp theo của hợp chất 3 với axit carboxylic với sự có mặt của axit mạnh ở nhiệt độ gia tăng tạo ra nitrobenzimidazol 4. Việc alkyl hóa để tạo ra benzimidazol được thế 5 có thể được thực hiện bằng alkyl halogenua được thế thích hợp cùng với bazơ, như K_2CO_3 , trong dung môi phân cực không proton, như DMF. Sau đó, việc thay thế brom trong nhân thơm bằng morpholin được xúc tác bởi paladi có thể tạo ra nitrobenzimidazol được thế 6, hợp chất này sau đó có thể được khử thành amino benzimidazol 7. Sau đó, amino benzimidazol 7 có thể được chuyển hóa thành chất tương tự hydroxyl 8, sulfonamit 9, amit 10, và chất tương tự halo 11, bằng cách sử dụng các phương pháp hữu cơ chuẩn.

Sơ đồ III ($\text{R}_1 = \text{OMe}$; $\text{R}_2 = \text{Me}$)



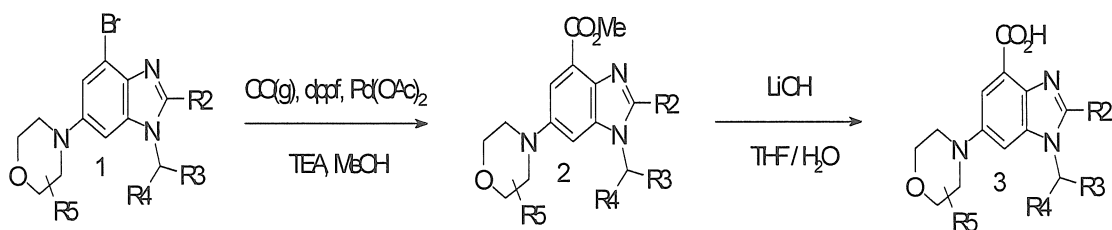
2-amino-3-nitrophenol 1 có thể được metyl hóa bằng MeI và K₂CO₃ trong DMF để tạo ra metoxy nitro anilin 2. Việc brom hóa bằng brom trong axit axetic, tiếp đó là axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong axit axetic và axit sulfuric, có thể tạo ra hợp chất trung gian 4. Sau đó, việc thay thế brom trong nhân thơm bằng morpholin được xúc tác bởi paladi có thể tạo ra hợp chất trung gian 5. Sau đó, việc khử nitro bằng sắt, tiếp đó là đóng vòng có thể tạo ra benzimidazol 6, hợp chất này có thể được alkyl hóa bằng alkyl bromua được thể thích hợp có sử dụng bazơ, như K₂CO₃, trong dung môi phân cực không proton như DMF, để tạo ra sản phẩm cuối cùng 7.

Sơ đồ IV



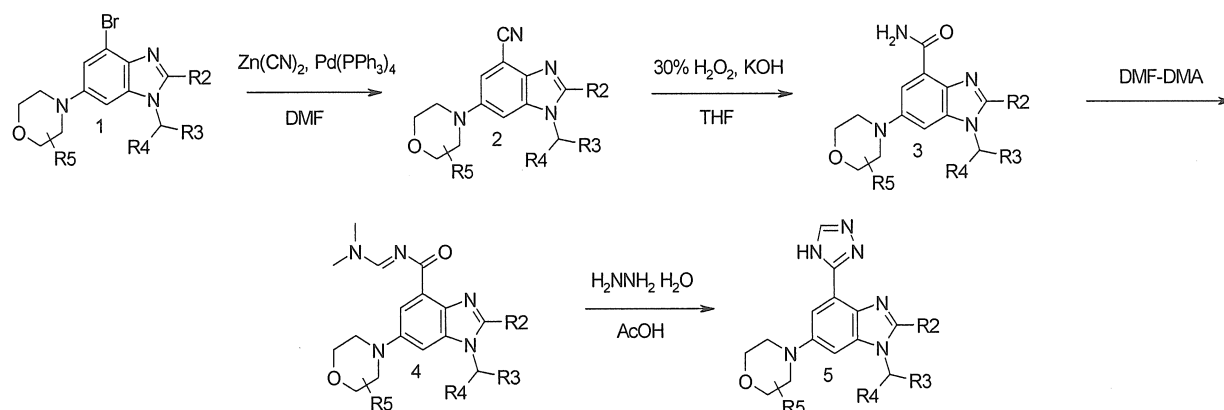
Aminobenzimidazol 1 có thể được chuyển hóa thành bromobenzimidazol 2 có sử dụng natri nitrit cùng với NaBr trong dung dịch HBr trong nước. Sau đó, việc kết hợp với axit aryl boronic được xúc tác bởi paladi với sự có mặt của phosphin thích hợp cùng với bazơ vô cơ trong dung môi phân cực không proton có thể tạo ra benzimidazol được thể cuối cùng 3. Het bao gồm 2-, 3- furanyl, và 1,3-thiozol.

Sơ đồ V



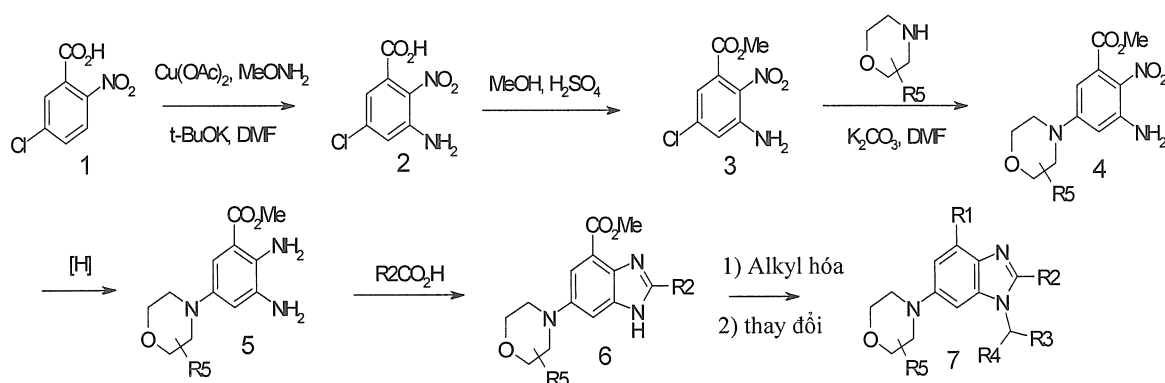
Việc cacbonyl hóa bromo-benzimidazol 1 được xúc tác bởi paladin có thể được thực hiện bằng cách sục khí cacbon-monoxit trong metanol cùng với trietylamin để tạo ra metyl este 2. Sau đó, việc thủy phân este có thể được thực hiện bằng lithi hydroxit trong THF/nước để tạo ra sản phẩm cuối cùng axit benzimidazol 3.

Sơ đồ VI



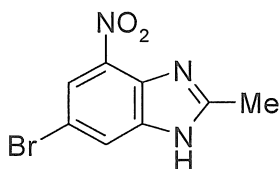
Việc xyanua hóa bromo-benzimidazol 1 được xúc tác bởi paladi có thể được thực hiện bằng kẽm xyanua trong DMF để tạo ra benzimidazol nitril 2. Nitril có thể được chuyển hóa thành carboxamit bậc một bằng KOH và peroxit trong THF để tạo ra amit 3. Việc xử lý carboxamit 3 bằng DMF-DMA có thể tạo ra hợp chất trung gian 4, sau đó hợp chất này có thể được đóng vòng thành chất tương tự triazol 5 bằng hydrazin trong axit axetic.

Sơ đồ VII



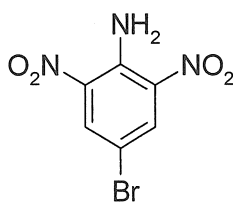
Amin hóa axit 5-clo-2-nitrobenzoic bằng O-metyl hydroxyl amin và t-butoxit với sự có mặt của đồng axetat có thể tạo ra axit 3-amino-5-clo-2-nitrobenzoic 2. Việc este hóa có thể được thực hiện bằng metanol và axit sulfuric để tạo ra metyl este 3, hợp chất này có thể được cho phản ứng với morpholin trong DMF cùng với K_2CO_3 để tạo ra chất tương tự phenyl morpholin 4. Việc khử nitro có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chất khử kim loại khác nhau để tạo ra diamin 5. Việc ngưng tụ hợp chất 5 bằng các axit carboxylic khác nhau có thể tạo ra benzimidazol metyleste 6 mà có thể được chuyển hóa tiếp thành sản phẩm cuối cùng 7 ($R_1 = CO_2Me, CO_2H, CONH_2, CN, triazol, tetrazol$) sau khi alkyl hóa bằng alkyl halogenua, tiếp đó là các phương pháp hữu cơ chuẩn như được mô tả trên đây.

Ví dụ 1



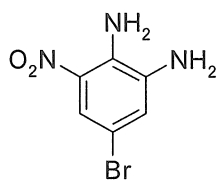
Điều chế 5-bromo-2-metyl-7-nitro-1H-benzimidazol

a) 4-bromo-2,6-dinitrobenzenamin



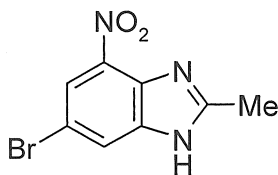
Huyền phù được khuấy trộn chứa 2,6-dinitroanilin (5g, 27,3mmol) trong axit axetic băng (50ml) được bổ sung nhỏ giọt brom (1,5ml, 30mmol) và gia nhiệt ở $120^\circ C$ trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, hỗn hợp tạo ra được rót vào nước (50ml). Chất rắn kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước, sau đó làm khô trong chân không. Chất rắn được hòa tan lại trong EtOAc, rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được thu hồi và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (6,88g, 95%). 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,37 (br s, 2H), 8,58 (s, 2H).

b) 5-bromo-3-nitrobenzen-1,2-diamin



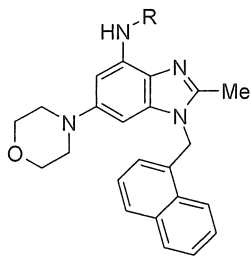
4-bromo-2,6-dinitrobenzenamin được hòa tan trong EtOH (50ml) và $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (2,2ml) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C trong 1 giờ. Phương pháp TLC cho biết có một hợp chất mới và một ít chất ban đầu còn lại. Ngoài ra, một mẻ $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (2,5ml) khác được thêm vào. Sau 1 giờ, phép phân tích TLC cho biết một ít chất ban đầu vẫn còn lại. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra chất rắn màu đỏ đậm. Sau đó, chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu đỏ (578mg, 50%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 3,50 (br s, 2H), 5,93 (br s, 2H), 7,04 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,87 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 232$ $[\text{M}+1]^+$.

c) 6-bromo-2-metyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol



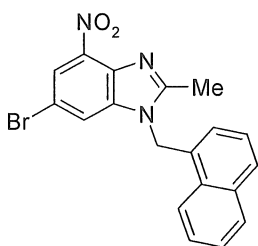
Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-3-nitrobenzen-1,2-diamin (464mg) và pentan-2,4-dion (400mg) trong EtOH (27ml) và dung dịch HCl 5N (7,4ml) được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước và nước muối. Lóp hữu cơ được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (460mg, 90%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 2,73 (s, 3H), 8,11 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,24 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 10,20 (s, 1H, s); LC-MS: $m/e = 256$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 2 (R = H) và ví dụ 3 (R = Ac)



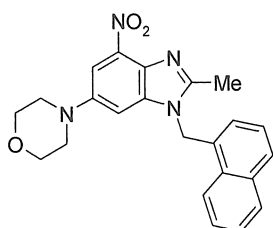
Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin và N-(2-metyl-6-morpholin-4-yl-1-naphtalen-1-ylmetyl-1H-benzoimidazol-4-yl)-axetamit

a) 6-bromo-2-metyl-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol



Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-2-metyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 1) (3g), 1-(bromometyl)naphtalen (2,85g) và K_2CO_3 (3,23g) trong DMF (100ml) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Sau đó, phần lọc được rót vào nước. Sau đó, hỗn hợp được lọc để tạo ra chất rắn và chất rắn này được rửa bằng nước và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,63g, 100%). 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,54 (s, 3H), 6,16 (s, 2H), 6,32 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,61-7,72 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); LC-MS: m/e = 296 [M+1] $^+$.

b) 4-(2-metyl-3-(naphtalen-1-ylmetyl)-7-nitro-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin



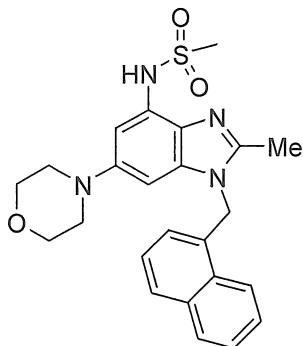
Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-2-metyl-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol (4,63g), morpholin (3,05g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,05g), Cs_2CO_3 (5,72g) và X-Phos (1,09g) trong dioxan (100ml) được loại khí bằng nitơ và sau đó khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : Ete dầu mỏ = 1:1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (2,8g, 60%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,46 (s, 3H), 3,12 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,70 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 6,09 (s, 2H), 6,31 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,53 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,62-7,70 (m, 3H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 403$ $[\text{M}+1]^+$.

c) 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-amin và N-(2-metyl-6-morpholin-4-yl-1-naphtalen-1-ylmetyl-1H-benzoimidazol-4-yl)-axetamit

Hỗn hợp đang được hồi lưu của 4-(2-metyl-3-(naphtalen-1-ylmetyl)-7-nitro-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin (804mg) trong HOAc (50ml) được bổ sung bột sắt (336mg) và hỗn hợp này được tiếp tục hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và HOAc được loại bỏ trong chân không. Sau đó, bã được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1: 30 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 2 (350mg, 47%) và Ví dụ 3 (350mg, 42%). Hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 2 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3H), 2,91 (t, 4H $J = 4,8\text{Hz}$), 3,64 (t, 4H $J = 4,8\text{Hz}$), 5,15 (br s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,10 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,12 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,38 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 373$ $[\text{M}+1]^+$; Hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 3 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,40 (s, 3H, s), 2,96 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,67 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,95 (s, 2H), 6,34 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,68 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, $J =$

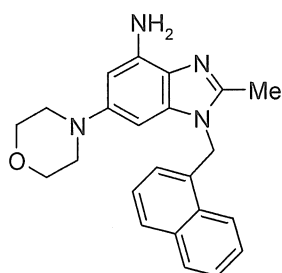
7,5Hz), 7,59-7,70 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 9,81 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 415 [M+1]^+$.

Ví dụ 4



Điều chế N-[2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-yl]metansulfonamid

a) 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-amin

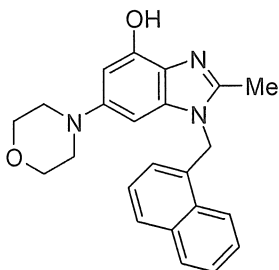


Hỗn hợp bao gồm 4-(2-metyl-3-(naphtalen-1-ylmetyl)-7-nitro-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin (804mg), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 2, bột sắt (168mg) và FeSO_4 (84mg) trong etanol (30ml) và H_2O (30ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được hòa tan trong DCM và lọc. Sau đó, phần lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (720mg, 97%). ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (s, 3H), 2,91 (t, 4H $J = 4,8\text{Hz}$), 3,64 (t, 4H $J = 4,8\text{Hz}$), 5,15 (br s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,10 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,12 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,38 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 373 [M+1]^+$.

b) N-(2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)metansulfonamit

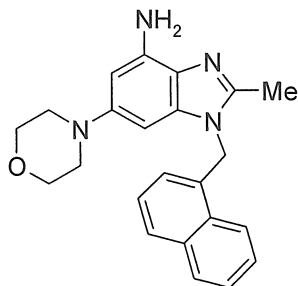
Dung dịch chứa 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-amin (186mg), Et₃N (0,15ml) và DCM (20ml) được bổ sung dung dịch bao gồm metansulfonyl clorua (69mg) trong DCM ở 0°C và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1:30 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (180mg, 80%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (s, 3H), 2,98 (t, 4H, J= 4,8Hz), 3,21 (s, 3H), 3,68 (t, 4H, J= 4,8Hz), 5,96 (s, 2H), 6,37 (d, 1H, J= 8,1Hz), 6,80 (s, 2H), 7,35 (t, 1H, J= 8,1Hz), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J= 8,1Hz), 8,01 (d, 1H, J= 8,1Hz), 8,24 (d, 1H, J= 8,1Hz), 9,49 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 451 [M+1]⁺.

Ví dụ 5



Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol

a) 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-amin



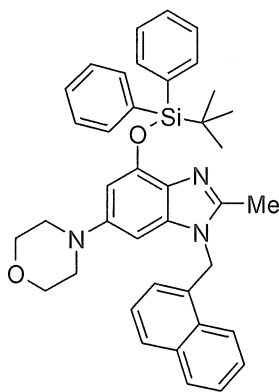
TiCl₃ (19,7ml) được cho vào dung dịch chứa 4-(2-metyl-3-(naphtalen-1-ylmetyl)-7-nitro-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin (1,82g), được điều chế theo

phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 4, và NH_4OAc (4,85g) trong MeOH (150ml). Sau khi khuấy trộn trong 7 phút ở nhiệt độ trong phòng, phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu. Độ pH của hỗn hợp này được chuyển thành độ pH bazơ bằng cách bổ sung dung dịch Na_2CO_3 trong nước. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và bã được chiết bằng DCM (250ml $\times$ 2). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,52g, 91%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 2,47 (s, 3H), 3,02 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,78 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,30 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,05 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,25 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,56 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,27 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,93 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,05 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 373$ $[\text{M}+1]^+$.

b) 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-ol

Dung dịch chứa 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-amin (842mg) trong H_2O (20ml), MeOH (1ml) và dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (3ml) được bổ sung dung dịch NaNO_2 trong nước (344mg) theo kiểu nhỏ giọt ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và độ pH được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100ml $\times$ 3). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1 : 60 và sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng thô, LC-MS: $m/e = 374$ $[\text{M}+1]^+$, chứa tạp chất mà được loại bỏ bằng quy trình có 2 bước được mô tả dưới đây.

c) 4-{[(1,1-dimetyletyl) (diphenyl)silyl]oxy}-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol

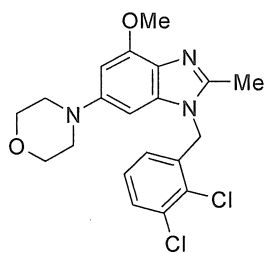


Hỗn hợp bao gồm 2-metyl-6-morpholino-1-(naphthalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-ol thô (200mg), imidazol (73mg) và TBDPSCl (162mg) trong DCM khan (30ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phép phân tích LCMS cho thấy có sản phẩm mong muốn nên dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 2 để tạo ra sản phẩm mong muốn TBDP ete dưới dạng chất rắn màu trắng (260mg, 79%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (s, 9H), 2,53-2,56 (m, 7H), 3,55(t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,69 (s, 2H), 5,92 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,12 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,55 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,84-7,87 (m 4H), 7,94 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,06 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 612$ $[\text{M}+1]^+$.

d) 2-metyl-6-morpholino-1-(naphthalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-ol

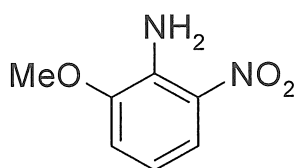
Dung dịch chứa 4-{[(1,1-dimethyletyl) (diphenyl)silyl]oxy}-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphthalenylmetyl)-1H-benzimidazol trong THF (50ml) được bổ sung TBAF (0,64ml, 1mol/l) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Phép phân tích TLC cho biết sự tiêu thụ chất ban đầu. Dung môi được loại bỏ trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1 : 60 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (150mg, 94%). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3H), 2,94 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,65 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,87 (s, 2H), 6,30 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,35 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,39 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,35 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 374$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 6



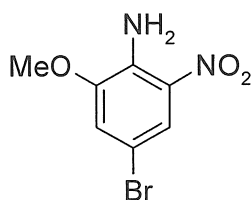
Điều chế 1-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]-2-methyl-4-(methoxy)-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol

a) 2-methoxy-6-nitrobenzenamin



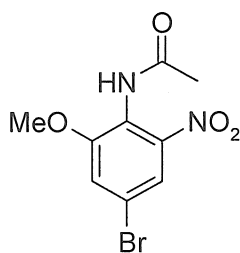
Hỗn hợp bao gồm 2-amino-3-nitrophenol (19,25g) và K_2CO_3 (19g) trong DMF (100ml) được bổ sung MeI (11ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy qua đêm và sau đó rót vào nước. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và chất rắn này được rửa bằng nước để tạo ra sản phẩm mong muốn (19g, 90%). 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,92 (s, 1H), 6,43 (br s, 1H), 6,61 (dd, 1H, $J = 7,5, 9,0$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 0,9, 7,5$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 0,9, 9,0$ Hz); LC-MS: $m/e = 169$ $[M+1]^+$.

b) 4-bromo-2-methoxy-6-nitrobenzenamin



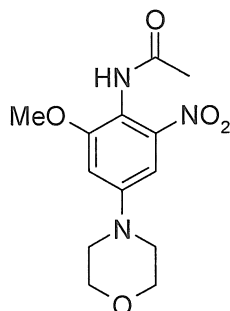
NaOAc (17,6g) và Br_2 (6,76ml) được cho vào dung dịch chứa 2-methoxy-6-nitrobenzenamin (21,74g) trong HOAc (250ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Chất kết tủa tạo ra được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (26,43g, 83%). 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,91 (s, 3H), 7,18 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); LC-MS: $m/e = 247$ $[M+1]^+$.

c) N-(4-bromo-2-metoxy-6-nitrophenyl)axetamit



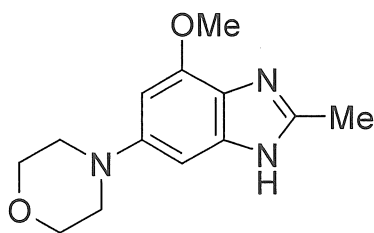
Dung dịch chứa 4-bromo-2-metoxy-6-nitrobenzenamin (27,85g) trong HOAc (150ml) và Ac₂O (17ml) được bổ sung dung dịch H₂SO₄ đậm đặc ở 70°C và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 30 phút và giữ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (24,45g, 75%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 1,8Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,8Hz), 9,91(s, 1H); LC-MS: m/e = 289 [M+1]⁺.

d) N-(2-metoxy-4-morpholino-6-nitrophenyl)axetamit



Hỗn hợp bao gồm N-(4-bromo-2-metoxy-6-nitrophenyl)axetamit (2,89g), morpholin (2,61g), BINAP (1,21g) và t-BuOK (1,53g) trong dioxan (50ml) được loại khí bằng N₂ và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong ống kín qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH/DCM=1/50 để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,03g, 35%) ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2,15 (s, 1H), 3,18 (t, 4H, J = 4,8Hz), 3,85 (t, 4H, J = 4,8Hz), 3,88 (s, 3H), 6,63 (d, 1H, J = 2,7Hz), 6,96 (d, 1H, J = 2,7Hz).

e) 4-(7-metoxy-2-metyl-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin

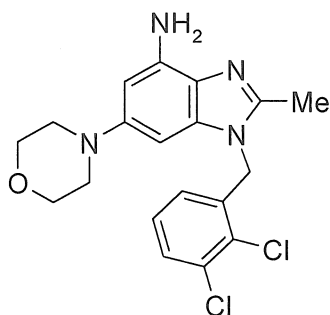


Hỗn hợp đang được hồi lưu bao gồm các mẻ thu gom chứa N-(2-methoxy-4-morpholino-6-nitrophenyl)acetamid (2,06g) trong HOAc (60ml) được bổ sung bột sắt (1,18g) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được cô trong chân không và bã được rửa bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn (1,73g, 100%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,56 (s, 3H), 3,12 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,88 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,94 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,62 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 248$ $[\text{M}+1]^+$.

f) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-4-(metyloxy)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

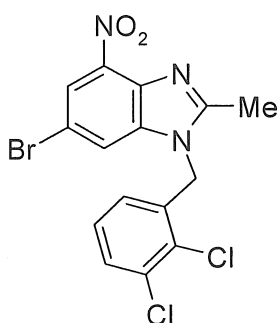
Hỗn hợp bao gồm 18 (1,73g), 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen (1,68g) và K_2CO_3 (1,93g) trong DMF (50ml) được khuấy ở 80°C trong 72 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng 100% EtOAc và sau đó là MeOH : DCM = 1:30 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (360mg, 9%) ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ ppm 2,48 (s, 3H), 3,11 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,85 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,02 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,19 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,30 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,42 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,03 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,41 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 406$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 7



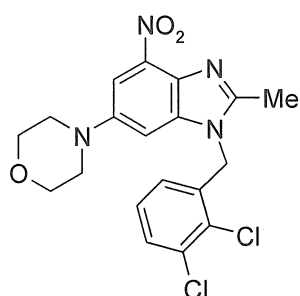
Điều chế 1-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]-2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazole-4-amin

a) 6-bromo-1-(2,3-dichlorobenzyl)-2-methyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazole



Hỗn hợp bao gồm hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 1 (1,17g) (được điều chế như được mô tả trên đây), 1-(bromometyl)-2,3-dichlobenzen (1,19g) và K_2CO_3 (1,27g) trong DMF (80ml) được khuấy ở $80^\circ C$ trong 3 giờ. Khi phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Sau đó, phần lọc được rót vào nước. Sau đó, hỗn hợp được lọc để tạo ra chất rắn và chất rắn này được rửa bằng nước và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,59g, 83%) 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,67 (s, 3H), 5,45 (m, 2H), 6,24 (t, 1H, $J = 7,8Hz$), 7,10 (t, 1H, $J = 7,8Hz$), 7,47 (t, 1H, $J = 7,8Hz$), 7,59 (d, 1H, $J = 1,8Hz$), 8,24 (d, 1H, $J = 1,8Hz$); LC-MS: $m/e = 416 [M+1]^+$.

b) 4-(3-(2,3-dichlorobenzyl)-2-methyl-7-nitro-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin

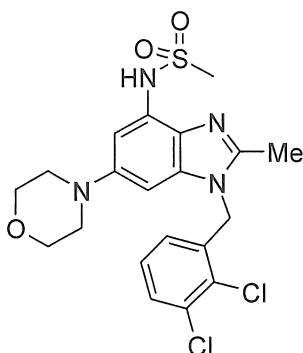


Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-1-(2,3-diclobenzyl)-2-metyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol (1,69g), morpholin (1,07g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (376mg), Cs_2CO_3 (2g) và X-Phos (383mg) trong dioxan (80ml) được loại khí bằng nitơ và sau đó khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết đã tiêu thụ hoàn toàn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã còn lại được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (831mg, 48%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 2,62 (s, 3H), 3,18 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,87 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,41 (s, 2H), 6,28 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,86 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,08 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,46 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,79 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 421$ $[\text{M}+1]^+$.

c) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-amin

Hỗn hợp bao gồm 4-(3-(2,3-diclobenzyl)-2-metyl-7-nitro-3H-benzo[d]imidazol-5-yl)morpholin (210mg), bột sắt (56mg) và FeSO_4 (152mg) trong etanol (25ml) và H_2O (25ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết đã tiêu thụ hết toàn bộ chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được cô trong chân không và sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH: DCM: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} = 1 : 60 : 0,5\%$ để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (137mg, 70%). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,32 (s, 1H), 2,94 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,68 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,16 (br, s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,09 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,13 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 6,32 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,5\text{Hz}$), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,58 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,5\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 391$ $[\text{M}+1]^+$.

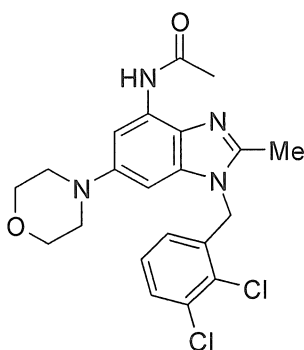
Ví dụ 8



Điều chế N-[1-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]-2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-yl]metansulfonamid

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 7 (82mg) và Et₃N (42mg) và DCM khan (20ml) được bổ sung dung dịch bao gồm metansulfonyl clorua (40mg) trong DCM ở 0°C và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu và một ít sản phẩm dimetyl hóa được phát hiện bằng phương pháp LC-MS: m/e = 547 [M+1]⁺. Dung môi được loại bỏ trong chân không, THF (10ml) và dung dịch NaOH 2N trong nước (10ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sản phẩm mong muốn được phát hiện là sản phẩm chính trên LC-MS. Sản phẩm này được chiết bằng DCM (75ml×2) và lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH: DCM: NH₃.H₂O = 1: 60: 0,5% để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (25mg, 26%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2,40 ppm (s, 1H), 3,03-3,04 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 4H), 5,5-5,56 (m, 2H), 6,31-6,34 (m, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 9,50 (s, 1H); LC-MS: m/e = 469 [M+1]⁺.

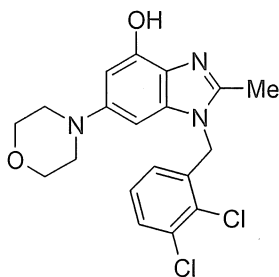
Ví dụ 9



Điều chế N-[1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-yl]axetamit

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 7 (78mg) và Et₃N (30mg) trong DCM khan (30ml) được bổ sung dung dịch bao gồm Ac₂O (20mg) trong DCM ở 0°C và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu cho tới khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm loãng bằng DCM (150ml) và rửa bằng nước muối (100ml ×2). Lốp hữu cơ được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1 : 60 và sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (21mg, 24%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2,28 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,14 (t, 4H, J= 4,8Hz), 3,84 (t, 4H, J= 4,8Hz), 5,33 (s, 2H), 6,28-6,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J= 8,1Hz), 7,42 (dd, 1H, J= 1,2Hz, J= 8,1Hz), 8,08 (d, 1H, J= 1,8Hz), 8,27 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 433 [M+1]⁺.

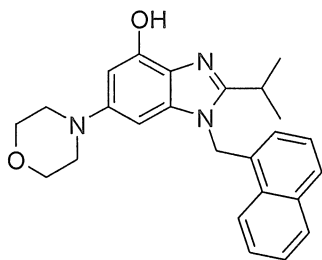
Ví dụ 10



Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-ol

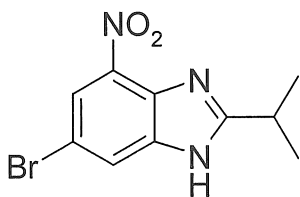
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ 5, thay 1-(bromometyl)naphtalen bằng 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen. (130mg, 69%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (s, 3H), 2,97 (t, 4H, J= 4,8Hz), 3,68 (t, 4H, J= 4,8Hz), 5,44 (s, 2H), 6,24 (d, 1H, J= 2,1Hz), 6,31 (dd, 1H, J= 1,2, 7,8Hz), 6,38 (d, 1H, J= 2,1Hz), 7,26 (t, 1H, J= 7,8Hz), 7,59 (dd, 1H, J= 1,2, 7,8Hz), 9,61 (s, 1H); LC-MS: m/e = 392[M+1]⁺.

Ví dụ 11



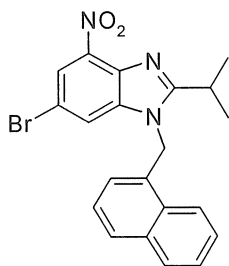
Điều chế 2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol

a) 6-bromo-2-isopropyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol



Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-3-nitrobenzen-1,2-diamin (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 1, 5,0g) trong axit isobutyric (20ml) được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (100ml). Độ pH được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (4,7g, 77%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1,51 (m, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,32 (m, 1H, $J = 6,9\text{Hz}$), 8,16 (d, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$), 8,25 (d, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$), 10,26 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 284$ $[\text{M}+1]^+$.

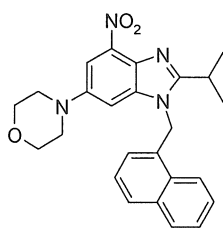
b) 6-bromo-2-(1-metyletyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-nitro-1H-benzimidazol



Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-2-isopropyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol (4,7g),

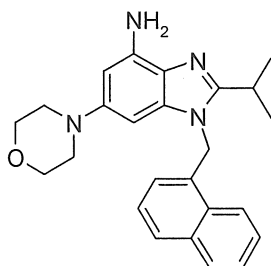
1-(bromometyl)naphtalen (4,01g) và K_2CO_3 (4,55g) trong DMF (150ml) được khuấy ở $80^\circ C$ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Sau đó, phần lọc được rót vào nước (1 lít). Sau đó, hỗn hợp được lọc để tạo ra chất rắn, chất rắn này được rửa bằng nước và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (7,2g). LC-MS: $m/e = 425 [M+1]^+$.

c) 2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-nitro-1H-benzimidazol



Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-2-(1-metyletyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-nitro-1H-benzimidazol (2,05g), morpholin (1,26g), $Pd_2(dba)_3$ (0,46g), Cs_2CO_3 (2,36g) và X-Phos (0,41g) trong dioxan (30ml) được loại khí bằng nitơ và sau đó khuấy ở $80^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng (EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,6g, 77%). LC-MS: $m/e = 431 [M+1]^+$.

d) 2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin



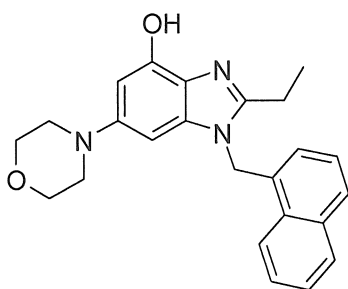
$TiCl_3$ (16,3ml) được cho vào dung dịch chứa 2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-nitro-1H-benzimidazol (1,6g) và NH_4OAc (4g) trong MeOH (40ml). Sau khi khuấy trộn trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu. Độ pH của hỗn hợp này được chuyển thành độ pH bazơ bằng cách bổ sung dung dịch Na_2CO_3 trong nước. Dung

môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và bã được chiết bằng DCM (250ml×2). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2g, 81%). LC-MS: m/e = 401 [M+1]⁺.

e) 2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol

Dung dịch chứa 2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin (300mg) trong H₂O (20ml), và dung dịch H₂SO₄ đậm đặc (1ml) được bổ sung dung dịch NaNO₂ trong nước (78mg) theo kiểu nhỏ giọt ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và độ pH được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước. Dung dịch này được chiết bằng DCM (250ml×3). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (80mg, 27%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (d, 6H, J= 6,6Hz), 2,91 (t, 4H, J= 7,5Hz), 3,03 (m, 1H, J= 6,6Hz), 3,64 (t, 4H, J= 7,5Hz), 5,89 (s, 2H), 6,27-6,34 (m, 3H), 7,32 (t, 1H, J= 7,5Hz), 7,59-7,70 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J= 7,5Hz), 8,00 (d, 1H, J= 7,5Hz), 8,27 (d, 1H, J= 7,5Hz), 9,55 (s, 1H); LC-MS: m/e = 402 [M+1]⁺.

Ví dụ 12

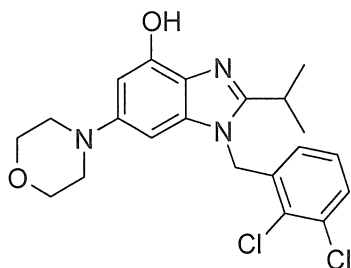


Điều chế 2-etyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 11, chỉ khác là thay thế axit isobutyric bằng axit propionic. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, 3H, J= 7,5Hz), 2,67 (q,

2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,93 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,64 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 5,86 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,33-6,34 (m, 2H), 7,32 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,57-7,68 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,98 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 9,54 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 388 [M+1]^+$.

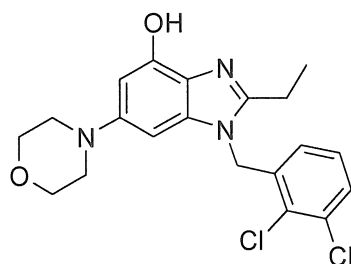
Ví dụ 13



Điều chế 1-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]-2-(1-methylethyl)-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 11, chỉ khác là thay thế 1-(bromometyl)naphtalen bằng 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1,20 (d, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,94-3,06 (m, 2H), 3,67 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 5,45 (s, 2H), 6,24-6,26 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,56 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 9,54 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 420 [M+1]^+$.

Ví dụ 14

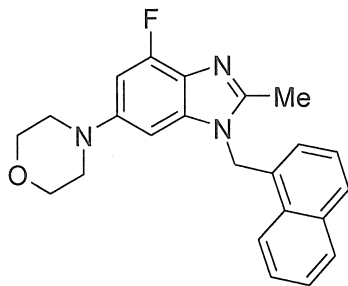


Điều chế 1-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]-2-ethyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 12, chỉ khác là thay thế 1-(bromometyl)naphtalen bằng 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1,29 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,86 (q, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,10 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,82 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,32

(s, 2H), 6,10 (d, 1H, J =2,4Hz), 6,37 (dd, 2H, J=1,5, 7,8Hz), 6,54 (d, 1H, J =2,4Hz), 7,04 (t, 1H, J =7,8Hz), 7,4 (dd, 1H, J =1,5, 7,8Hz); LC-MS: m/e = 406 [M+1]⁺.

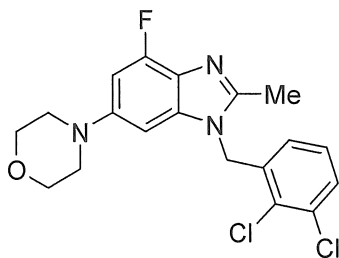
Ví dụ 15



Điều chế 4-flu-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol

Dung dịch chứa 2-metyl-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-amin (được điều chế theo theo phương pháp tương tự được sử dụng trong Ví dụ 2) (200mg) trong 70% HF/pyridin (2ml) trong thiết bị phản ứng Teflon được bổ sung NaNO₂ (56mg) ở -50°C và hỗn hợp này được khuấy ở -50°C trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và độ pH được trung hòa bằng dung dịch Na₂CO₃ trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng DCM (100ml× 2). Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế, phát triển bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (10mg, 5%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2,54 (s, 3H), 3,05 (t, 4H, J= 4,8Hz), 3,79 (t, 4H, J= 4,8Hz), 5,75 (s, 2H), 6,37 (d, 1H, J= 1,8Hz), 6,53 (d, 1H, J= 7,5Hz), 6,66-6,71 (m, 1H), 7,30 (t, 1H, J= 7,5Hz), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J= 9,0Hz), 7,96 (d, 1H, J= 7,5Hz), 8,05 (d, 1H, J= 7,8Hz); LC-MS: m/e = 376 [M+1]⁺.

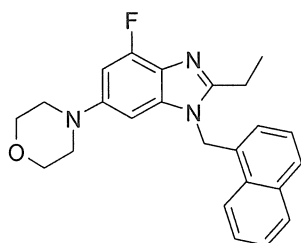
Ví dụ 16



Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-4-flo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Dung dịch chứa 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-amin (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 7, 200mg) trong 70% HF/pyridin (4ml) trong thiết bị phản ứng Teflon được bổ sung NaNO_2 (53mg) ở -50°C và hỗn hợp này được khuấy ở -50°C trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và độ pH được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng DCM (100ml $\times$ 2). Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế, phát triển bằng MeOH : DCM=1 : 30 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (40mg, 20%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,49 ppm (s, 3H), 3,09(t, 4H, $J=4,5\text{Hz}$), 3,83 (t, 4H, $J=4,5\text{Hz}$), 5,32 (s, 2H), 6,29-6,33 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,06 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,42 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 394$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 17

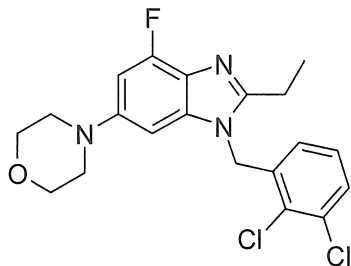


Điều chế 2-etyl-4-flo-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol

Dung dịch chứa 2-etyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 12, 200mg, 0,49mmol) trong 70% HF/pyridin (3ml) được bổ sung NaNO_2 (50mg, 0,73mmol) ở -50°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy tiếp trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và chiết bằng DCM (30ml $\times$ 3). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , cô trong chân không. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra sản phẩm (20mg, 10%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (t, 3H, $J=7,5\text{Hz}$), 2,69 (q,

2H, $J=7,5\text{Hz}$), 3,02 (t, 4H, $J=3,9\text{Hz}$), 3,66 (t, 4H, $J=3,9\text{Hz}$), 5,97 (s, 2H), 6,32 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 6,74-6,79 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 8,00 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8,24 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 390$ $[M+1]^+$.

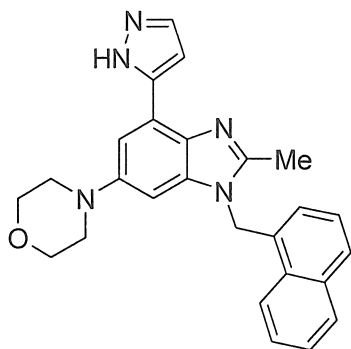
Ví dụ 18



Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-etyl-4-flo-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

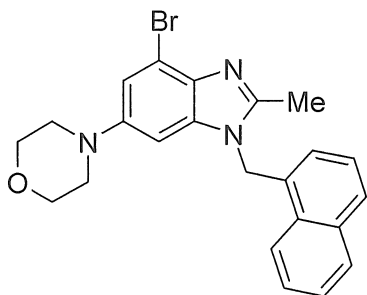
Dung dịch chứa 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-etyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-amin (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 14, 203mg) trong 70% HF/pyridin (2ml) trong thiết bị phản ứng Teflon được bổ sung NaNO_2 (52mg) ở -50°C và hỗn hợp này được khuấy ở -50°C trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và độ pH được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng DCM ($100\text{ml} \times 2$). Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế, phát triển bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (5mg, 4%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1,39 ppm (t, 3H, $J=7,5\text{Hz}$), 2,80 (q, 2H, $J=7,5\text{Hz}$), 3,10 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,84 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,34 (s, 2H), 6,29-6,34 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H, $J=1,8, 12,6\text{Hz}$), 7,06 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,43 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 408$ $[M+1]^+$.

Ví dụ 19



Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol

a) 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol



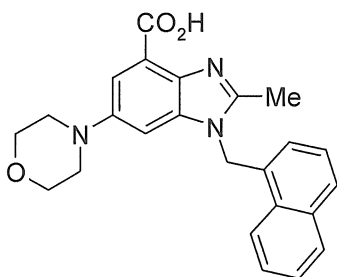
Dung dịch chứa 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 2, 1,1g, 3mmol) trong dung dịch HBr trong nước (50ml) được bổ sung dung dịch NaNO₂ trong nước (214mg, 3,1mmol) theo kiểu nhỏ giọt ở 0-5° C. Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút, hỗn hợp này được cho vào dung dịch khác chứa NaBr (927mg, 9mmol) trong dung dịch HBr trong nước (50ml) theo kiểu nhỏ giọt ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 80°C trong 30 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước (600ml) và chiết bằng DCM (500ml x 3). Lóp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (725mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2,55 ppm (s, 3H), 3,05 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,79 (t, 4H, J=4,8Hz), 5,73 (s, 2H), 6,50 (dd, 1H, J = 1,2, 7,5Hz), 6,53 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,15 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7,5Hz), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,96

(d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,06 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 436 [M+1]^+$.

b) 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol

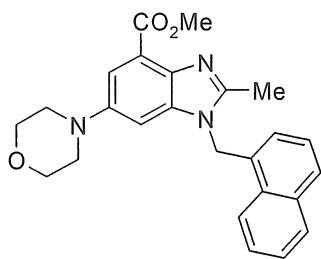
Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol (200mg, 0,46mmol), axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (100mg, 0,92mmol), Pd(dba)_2 (40mg, 0,046mmol), Cs_2CO_3 (300mg, 0,92mmol) và P(t-Bu)_3 (10% trọng lượng trong hexan, 20mg, 0,092mmol) trong dioxan (20ml) và nước (10ml), được khuấy ở 100°C trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và sau đó cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm (140mg 72%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR cho biết hợp chất này ở dạng hỗn hợp tautome (tautome chính/tautome phụ = 5/3) ^1H NMR của tautome chính (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,08 (s, 4H), 3,71 (s, 4H), 6,00 (s, 2H), 6,37 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,96 (s, 1H), 7,24-7,72 (m, 6H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 8,25 (d, 1H, $J = 4,2\text{Hz}$), 13,24 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 424 [M+1]^+$.

Ví dụ 20



Điều chế axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

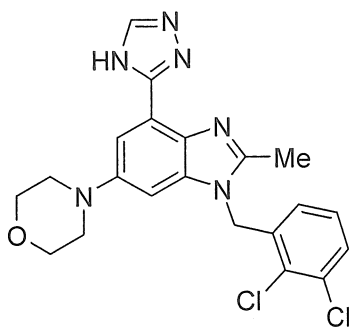


Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol, được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 19 (400mg, 0,92mmol), dppf (51mg, 0,092mmol), Pd(AcO)₂ (20,6mg, 0,092mmol) và trietylamin (111mg, 1,1mmol) trong metanol (50ml), được loại khí bằng CO(g). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 18 giờ trong khí quyển CO(g). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EA để tạo ra sản phẩm mong muốn (170mg, 45%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,42 (s, 3H), 3,05 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,69 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,90 (s, 3H), 6,02 (s, 2H), 6,28 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,4Hz); LC-MS: m/e = 416 [M+1]⁺.

b) Axit 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

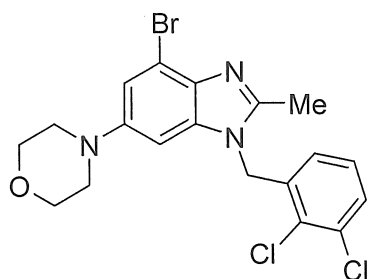
Hỗn hợp bao gồm metyl 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat (170mg, 0,41mmol) và LiOH (172mg, 4,1mmol) trong THF (15mL) và nước (10ml), được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau đó, độ pH của hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn (150mg, 91%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,07 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,70 (t, 4H, J=4,8Hz), 6,09 (s, 2H), 6,38 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,32-7,46 (m, 3H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 7,8Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,23 (d, 1H, J = 8,1Hz); LC-MS: m/e = 402 [M+1]⁺.

Ví dụ 21



Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol

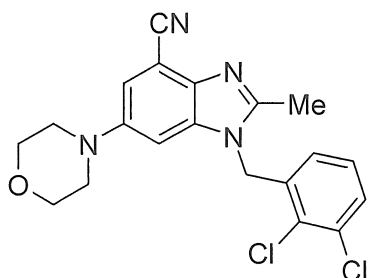
a) 4-bromo-1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol



Dung dịch chứa NaNO_2 (0,37g, 5,4mmol) trong nước (0,5ml) được cho vào dung dịch chứa 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-amin (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 7, 2,0g, 5mmol) trong HBr (60ml) ở $0-5^\circ\text{C}$ và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này cho nhỏ giọt vào dung dịch chứa NaBr (1,5g, 15mmol) trong HBr (60ml) ở 60°C , và sau đó gia nhiệt đến 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và rót vào dung dịch Na_2CO_3 (200ml). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100ml x 3). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm (1g, 44%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,39 (s, 3H), 3,06 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,70 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,53 (s, 2H), 6,31 (dd, 1H, $J=1,2, 7,8\text{Hz}$), 7,02 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,09 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,26 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,60 (dd, 1H, $J=1,2\text{Hz}, 7,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 455$ $[\text{M}+1]^+$.

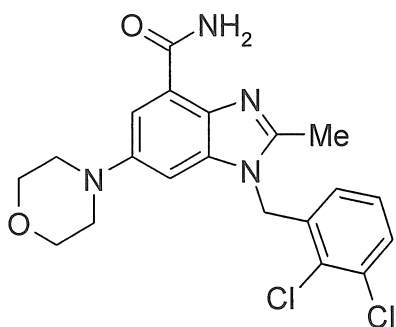
b) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-

cacbonitril



Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol (1g, 2,2mmol), Pd(dba)₂ (161mg, 0,22mmol), dppf (244mg, 0,44mmol), Zn(CN)₂ (1030mg, 8,8mmol), nước (1ml), Fe(OAc)₂ (191mg, 1,1mmol) và bột Zn (429mg, 6,6mmol) trong DMF (50ml) được khuấy ở 100°C trong khí quyển N₂ trong 20 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (100ml x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm (400mg, 45%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,11 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,72 (t, 4H, J=4,8Hz), 5,60 (s, 2H), 6,30 (dd, 1H, J=1,2, 8,1Hz), 7,25 (t, 1H, J=8,1Hz), 7,35 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,42 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,60 (dd, 1H, J=1,2, 8,1Hz); LC-MS: m/e = 401 [M+1]⁺.

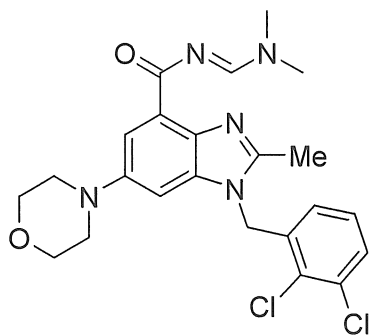
c) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



Dung dịch chứa KOH (78mg, 1,4mmol) trong nước (10ml) được cho nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril (280mg, 0,7mmol) và 30% H₂O₂ (3ml) trong THF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Khi

phép phân tích TLC cho biết chất ban đầu không còn, độ pH của hỗn hợp này được axit hóa đến độ pH bằng khoảng 5 và chiết bằng EtOAc (50ml x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm (150mg, 51%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,11 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,71 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,60 (s, 2H), 6,31 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,16 (br s, 2H), 7,25 (t, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,35 (d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$), 7,41 (d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$), 7,60 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 419 [\text{M}+1]^+$.

d) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-N-[(1E)-(dimetylamino)metyliden]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



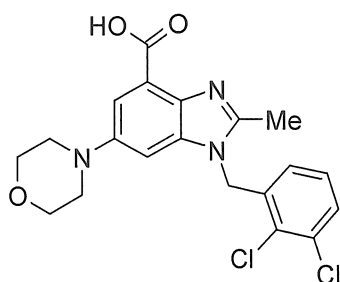
Dung dịch chứa các mẻ thu gom chứa 1 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit (220mg, 0,52mmol) trong DMF-DMA (15ml) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (JS211561-105A1, 220mg, 89%), dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/e = 474 [\text{M}+1]^+$.

e) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol

Hydrazin monohydrat (2ml) được cho vào dung dịch chứa 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-N-[(1E)-(dimetylamino)metyliden]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit (220mg, 0,46mmol) trong axit axetic (5ml) và khuấy ở 130°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa (15ml). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (30ml x 3). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 , lọc

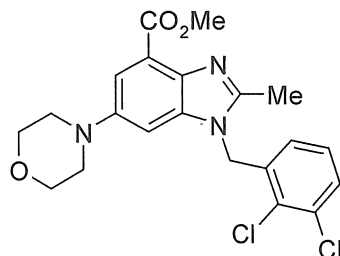
và cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM : MeOH = 30 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (110mg, 53%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,50 (s, 3H), 3,12 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,75 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,62 (s, 2H), 6,36 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,21 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 8,08 (s, 1H), 13,80 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 443$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 22



Điều chế axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat



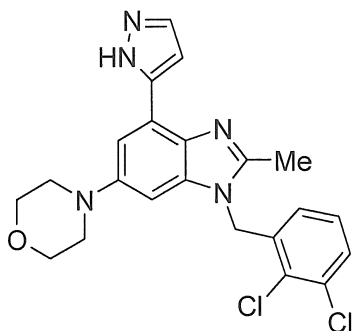
Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 21, 150mg, 0,33mmol), dppf (18mg, 0,033mmol), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (14,8mg, 0,066mmol) và trietylamin (37mg, 0,363mmol) trong metanol (30ml), được loại khí bằng CO(g). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ trong khí quyển CO (g). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (65mg, 45%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,58 ppm (s, 3H), 3,16 (t, 4H, $J =$

4,8Hz), 3,86 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,07 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,24 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,77 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,03 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,42 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,67 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 434 [M+1]^+$.

b) Axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm metyl 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat (65mg, 0,15mmol) và LiOH (19mg, 0,5mmol) trong THF (5ml) và nước (5ml), được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, độ pH của hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, lọc để tạo ra sản phẩm (47mg, 74%, chứa khoảng 10% monoclorua dưới dạng tạp chất) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,53 (s, 3H), 3,12 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,73 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 5,66 (s, 2H), 6,42 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,26 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,42 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 420 [M+1]^+$.

Ví dụ 23

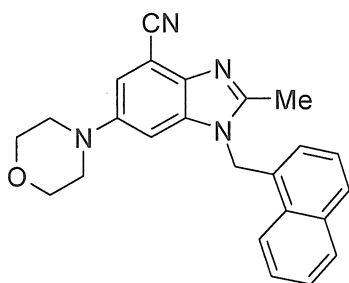


Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 21, 250mg, 0,55mmol), axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (64mg, 0,57mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (32mg, 0,055mmol), Cs_2CO_3 (358mg, 1,1mmol) và $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (10% trọng lượng trong hexan, 110mg, 0,055mmol) trong dioxan (16ml) và nước (8ml), được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản

ứng này được làm nguội và sau đó cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm thô (122mg). Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế thành sản phẩm tinh khiết (72mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR cho biết hợp chất này ở dạng hỗn hợp tautome (tautome chính/tautome phụ = 5/3) ^1H NMR của tautome chính (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,46 (s, 3H), 3,12-3,14 (m, 4H), 3,73-3,76 (m, 4H), 5,57 (s, 2H), 6,36 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,97 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 13,17 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 442$ $[\text{M}+1]^+$.

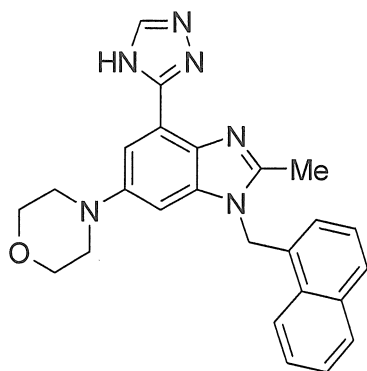
Ví dụ 24



Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril

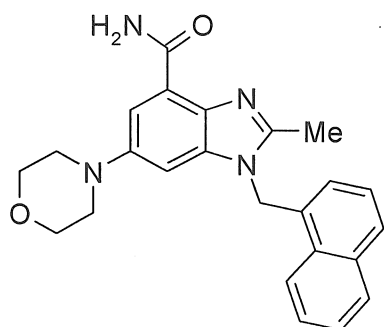
Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol (được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 19, 300mg, 0,69mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80mg, 0,069mmol) và $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (162mg, 1,38mmol) trong DMF (30ml) được khuấy ở 80°C trong khí quyển N_2 trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rót vào nước và lọc. Bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm (180mg, 68%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 2,44 (s, 3H), 3,07 (t, 4H, $J=4,5\text{Hz}$), 3,68 (t, 4H, $J=4,5\text{Hz}$), 6,04 (s, 2H), 6,32 (d, 1H, $J=7,2\text{Hz}$), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,86 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J=7,2\text{Hz}$), 8,22 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 383$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 25



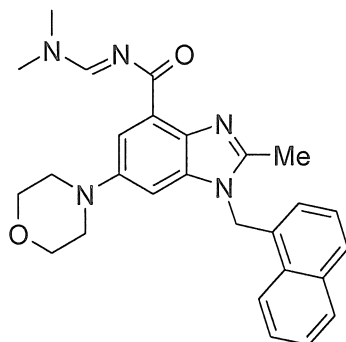
Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol

a) 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



Dung dịch chứa KOH (45mg, 0,8mmol) trong nước (10ml) được nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril (được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 24, 150mg, 0,4mmol) và 30% H₂O₂ (3ml) trong THF (15ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 35°C trong 1 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, nước (50ml) được thêm vào, sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc. Bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 2 để tạo ra sản phẩm (115mg, 72%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,47 (s, 3H), 3,05 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,69 (t, 4H, J=4,8Hz), 6,05 (s, 2H), 6,34 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,34 (t, 1H, J=7,8Hz), 7,53 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, J=3,0Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,1Hz), 8,01 (d, 1H, J=7,2Hz), 8,24 (d, 1H, J=8,1Hz), 9,24 (d, 1H, J=3,0Hz); LC-MS: m/e = 401 [M+1]⁺.

b) N-[(1E)-(dimethylamino)metyliden]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



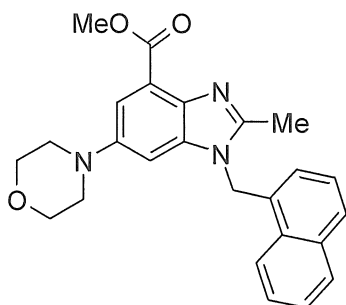
Dung dịch chứa các mẻ thu gom chứa 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit (150mg, 0,38mmol) trong DMF-DMA (10ml) được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (130mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,39 (s, 3H), 3,02 (t, 4H, $J=4,5\text{Hz}$), 3,13 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,69 (t, 4H, $J=4,5\text{Hz}$), 5,99 (s, 2H), 6,30 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,12 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 7,33 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,54 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8,25 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8,54 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 456$ $[M+1]^+$.

c) 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol

Hydrazin hydrat (3ml) được cho vào dung dịch chứa N-[(1E)-(dimethylamino)metyliden]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit (130mg, 0,29mmol) trong axit axetic (10ml) và khuấy ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và rót vào dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (20ml). Thực hiện quá trình lọc, và bánh lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm (88mg, 72%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,50 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 3,71 (s, 4H), 6,06 (s, 2H), 6,37 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,20 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,54 (s, 1H), 7,61-7,72 (m, 2H), 7,86 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 8,02 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8,09 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 13,85

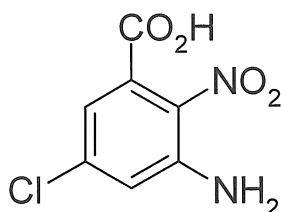
(s, 1H); LC-MS: $m/e = 425 [M+1]^+$.

Ví dụ 26



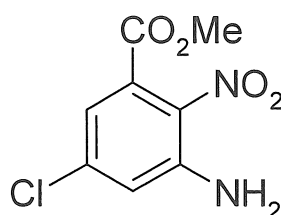
Điều chế methyl 2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

a) Axit 3-amino-5-clo-2-nitrobenzoic



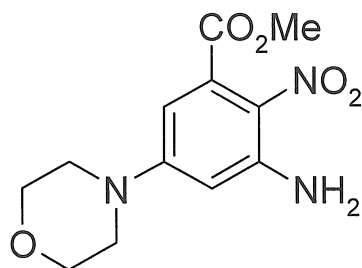
Trong khí quyển nitơ, dung dịch chứa $t\text{-BuOK}$ (156,8g) và $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3,6g) trong DMF (1,2 lít) được bổ sung dung dịch gồm axit 5-clo-2-nitrobenzoic (40,0g) và $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (33,2g) trong DMF (300ml) ở 0°C . Sau 3 giờ, phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung H_2O (2,5 lít) và axit hóa bằng dung dịch HCl 10% đến độ pH = 1. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (2 lít $\times$ 2) và sau đó lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng (43,2g, hiệu suất 100%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 6,88 (s, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,91 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,08 (br s, 2H); LC-MS: $m/e = 217 [M+1]^+$.

b) Metyl 3-amino-5-clo-2-nitrobenzoat



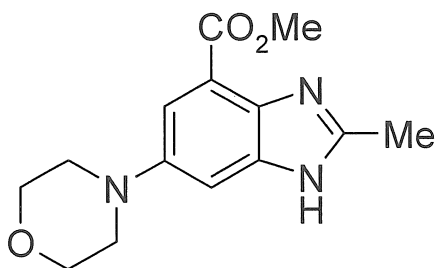
Hỗn hợp bao gồm axit 3-amino-5-clo-2-nitrobenzoic (43,2g) và HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni hexaflophosphat metanamin, hiện đang được bán trên thị trường) (76g) trong MeOH (81ml), Et₃N (83ml) và THF (300ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không và sau đó bã được làm loãng bằng EtOAc (2 lít). Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (1 lít×3) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 8 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (29,5g, hiệu suất 64%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (s, 3H, s), 5,85 (br s, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,90 (d, 1H, J = 2,4Hz); LC-MS: m/e = 231 [M+1]⁺.

c) Metyl 3-amino-5-(4-morpholinyl)-2-nitrobenzoat



Hỗn hợp bao gồm các mẻ thu gom chứa metyl 3-amino-5-clo-2-nitrobenzoat (39g), morpholin (29,5g) và K₂CO₃ (47g) được khuấy trong DMF (200ml) ở 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (1 lít). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (500ml × 3). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (22g, hiệu suất 46%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 3,31 (t, 4H, J= 4,8Hz), 3,82 (t, 4H, J= 4,8Hz), 3,89 (s, 3H), 6,03 (d, 1H, J= 2,4Hz), 6,34 (d, 1H, J= 2,4Hz); LC-MS: m/e = 282 [M+1]⁺.

d) Metyl 2-metyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

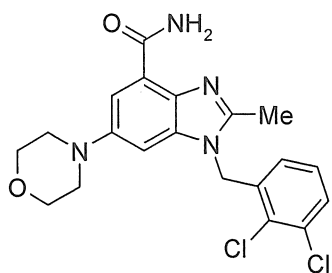


Dung dịch chứa methyl 3-amino-5-(4-morpholinyl)-2-nitrobenzoat (22g) khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong HOAc (400ml) được bổ sung từng phần bột sắt (13g). Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước (1 lít). Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng EtOAc (500ml $\times$ 3). Sau đó, lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1 : 30 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (16,6g, hiệu suất 77%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 2,67 (s, 3H), 3,17 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,90 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,98 (s, 3H), 7,44 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,54 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 276$ $[\text{M}+1]^+$.

e) Methyl 2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmethyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm methyl 2-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat (4,125g), 1-(bromometyl)naphtalen (5g) và K_2CO_3 (6,2g) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó rót vào nước (500ml). Nó được chiết bằng EtOAc (500ml $\times$ 3) và lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (500ml $\times$ 3) và sau đó cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng MeOH : DCM = 1 : 100 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (4,6g, 74%). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 2,42 (s, 3H), 3,04 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,68 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,90 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,28 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,29 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,32 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,39 (d, 1H, $J = 2,4$), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,24 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 416$ $[\text{M}+1]^+$.

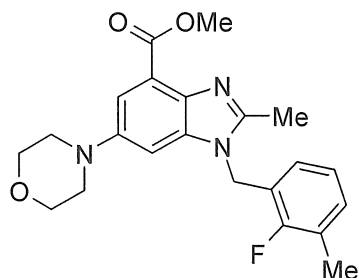
Ví dụ 27



Điều chế 1 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả trong Ví dụ 21, bước c. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,11 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,71 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,60 (s, 2H), 6,31 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,16 (br s, 2H), 7,25 (t, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,35 (d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$), 7,41 (d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$), 7,60 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 419$ $[M+1]^+$.

Ví dụ 28

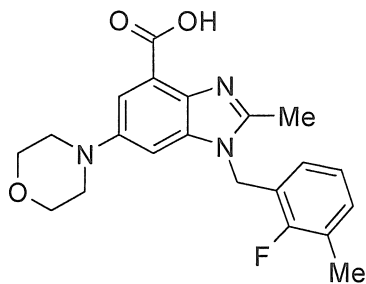


Điều chế metyl 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm metyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (500mg, 1,82mmol), K_2CO_3 (502mg, 3,64mmol) và 1-(bromometyl)-2-flo-3-metylbenzen (389mg, 1,91mmol) trong DMF (25ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (50ml x 3). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : MeOH = 100 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (350mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^1H NMR

(300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,24 (d, 3H, $J = 1,8\text{Hz}$), 2,47 (s, 3H), 3,09 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,75 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,86 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,62 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,00 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,22 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,32 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,36 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 398 [M+1]^+$.

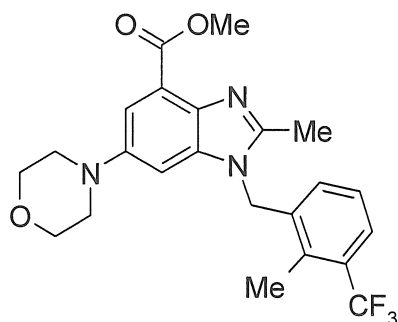
Ví dụ 29



Điều chế axit 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm metyl 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 28 (240mg, 0,6mmol) và dung dịch LiOH 2N (1,8ml, 3,6mmol) trong THF (20ml), được khuấy ở 45°C trong 16 giờ. Dung dịch này được lọc; sau đó, bánh lọc được hòa tan trong nước (20ml) và cho vào axit formic để điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến giá trị nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Sau đó, thực hiện quá trình lọc để tạo ra sản phẩm (160mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MJz, DMSO- d_6): δ ppm 2,24 (d, 3H, $J = 1,8\text{Hz}$), 2,50 (s, 3H), 3,12 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,75 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,57 (s, 2H), 6,74 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,03 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,24 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,40 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,42 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 384 [M+1]^+$.

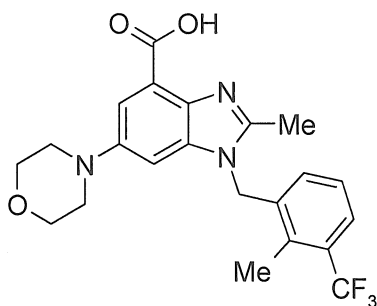
Ví dụ 30



Điều chế methyl 2-methyl-1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa methyl 2-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (500mg, 1,8mmol), 1-(bromometyl)-2-methyl-3-(triflometyl)benzen (483mg, 1,9mmol) và K_2CO_3 (497mg, 3,6mmol) trong DMF (50ml) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (50ml), chiết bằng EtOAc (30ml x 3). Lốp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM : MeOH = 50 : 1 để tạo ra sản phẩm thô (230mg, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,39 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,08 (t, 4H, $J=4,8Hz$), 3,72 (t, 4H, $J=4,8Hz$), 3,89 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,27 (d, 1H, $J=7,5Hz$), 7,22 (t, 1H, $J=7,5Hz$), 7,27 (d, 1H, $J=2,4Hz$), 7,38 (d, 1H, $J=2,4Hz$) 7,60 (d, 1H, $J=7,5Hz$); LC-MS: m/e = 448 $[M+1]^+$.

Ví dụ 31

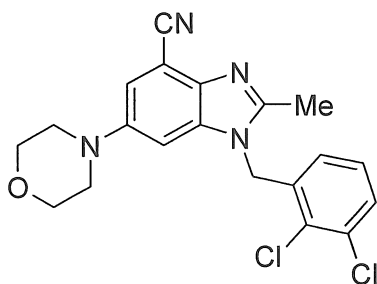


Điều chế axit 2-methyl-1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch trong nước chứa dung dịch LiOH 2N (1,2ml) được cho vào dung dịch chứa methyl 2-methyl-1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 30 (180mg, 0,4mmol), trong THF (10ml) và khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được axit hóa đến độ pH=3. Huyền phù được lọc và phần lọc được thu hồi, và rửa

bằng nước (10ml) để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (152mg, hiệu suất 88%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,46 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,10 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,73 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,63 (s, 2H), 6,37 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,26 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,35 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 7,44 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 7,62 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 434$ $[\text{M}+1]^+$.

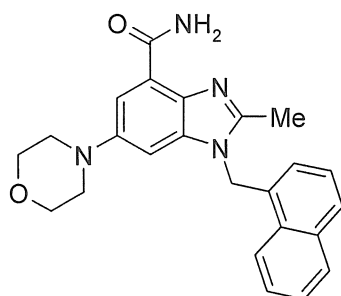
Ví dụ 32



Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-bromo-1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 21, bước b. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,11 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,72 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 5,60 (s, 2H), 6,30 (dd, 1H, $J=1,2, 8,1\text{Hz}$), 7,25 (t, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,35 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,42 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,60 (dd, 1H, $J=1,2, 8,1\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 401$ $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 33

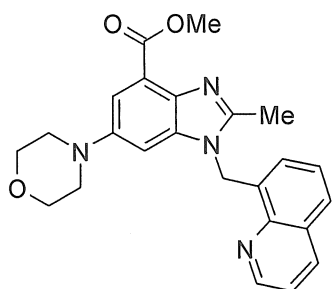


Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtaleny)metyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtaleny)metyl)-1H-

benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 20 (100mg) trong DCM (20ml) được bổ sung từng giọt DMF. Sau đó, dung dịch này được làm lạnh tới 0°C và sau đó oxalyl clorua (64mg) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Chất rắn được hòa tan trong DCM khan (20ml) được sục khí NH₃ ở 0°C trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (79mg, 79%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,47 (s, 3H), 3,05 (t, 4H, J= 4,5Hz), 3,69 (t, 4H, J= 4,5Hz), 6,05 (s, 2H), 6,35 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,23 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J = 7,5Hz), 7,53 (s, 1H), 7,60-7,74 (m, 3H), 7,86 (d, 1H, J = 7,5Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,0Hz), 8,24 (d, 1H, J = 9,0Hz), 9,22 (s, 1H); LC-MS: m/e = 401 [M+1]⁺.

Ví dụ 34

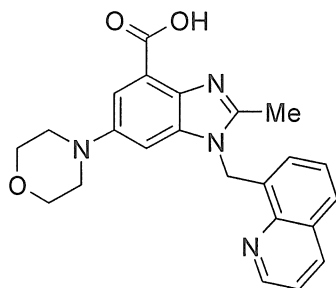


Điều chế methyl 2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1-(8-quinolinylmethyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm methyl 2-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (500mg, 1,82mmol), K₂CO₃ (502mg, 3,64mmol) và 5-(bromometyl)quinolin (424mg, 1,91mmol) trong DMF (25ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (50ml x 3). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : MeOH = 100 : 1 để tạo ra sản phẩm thô (350mg, 46%), cuối cùng nó được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm (180mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,52 (s, 3H), 3,03 (t, 4H, J=4,8Hz), 3,70 (t, 4H,

$J=4,8\text{Hz}$), 3,88 (s, 3H), 6,08 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,31 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,36 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,48 (t, 1H, $J=7,5\text{Hz}$), 7,66 (dd, 1H, $J=4,2, 8,4\text{Hz}$), 7,93 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,44 (dd, 1H, $J=1,8, 8,4\text{Hz}$), 9,05 (dd, 1H, $J=1,8, 4,2\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 417 [M+1]^+$.

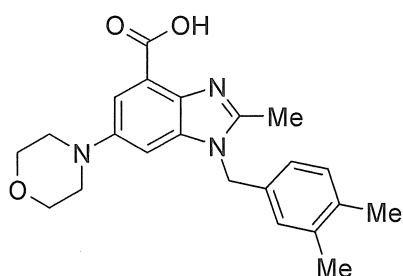
Ví dụ 35



Điều chế axit 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(8-quinolinylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

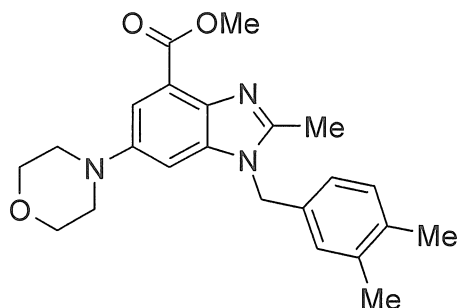
Hỗn hợp bao gồm methyl 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(8-quinolinylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 34 (300mg, 0,72mmol) và dung dịch LiOH 2N (2,2ml, 4,3mmol) trong THF (10ml) được khuấy ở 45°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong nước (20ml) và sau đó cho vào axit formic để điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến khoảng 3-4. Sau đó, thực hiện quá trình lọc để tạo ra sản phẩm (200mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,61 (s, 3H), 3,06 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,71 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 6,13 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,41 (s, 2H), 7,51 (t, 1H, $J=7,5\text{Hz}$), 7,66 (dd, 1H, $J=4,2, 8,4\text{Hz}$), 7,95 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,45 (dd, 1H, $J=1,8, 8,4\text{Hz}$), 9,05 (dd, 1H, $J=1,8, 4,2\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 403 [M+1]^+$.

Ví dụ 36



Điều chế axit 1-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 1-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat



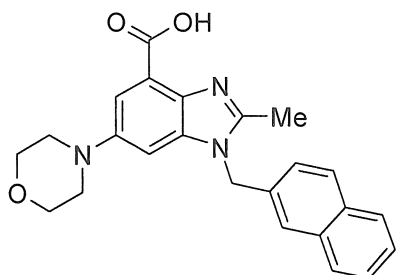
Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,22g, 0,799mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 4-(clometyl)-1,2-dimetylbenzen (0,185g, 1,199mmol) và kali cacbonat (0,331g, 2,397mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (30ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50ml X 3). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml) và cô. Chất thô được sắc ký pha thường (0~40%EtOAc/Hexan), sau đó là (0~1%MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm (0,24g, 76%). MS(ES+) m/e 394,0 [M+H]⁺.

b) Axit 1-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm metyl 1-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat (0,24g, 0,61mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (10ml) được bổ sung lithi hydroxit (5,99ml, 11,99mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc. Nước (20ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Chất rắn tạo ra được lọc và rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm (0,16g, 66%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

2,18 (s, 6H), 2,58 - 2,75 (s, 3H), 3,06 - 3,22 (m, 4H), 3,71 - 3,82 (m, 4H), 5,55 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, $J=7,83\text{Hz}$), 7,52 (m, 2H). MS(ES+) m/e 380,2[M+H]⁺.

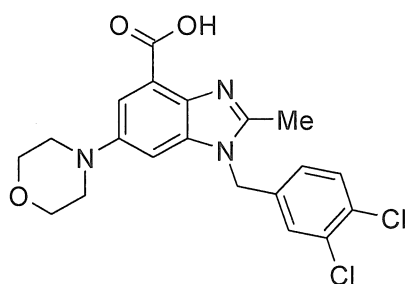
Ví dụ 37



Điều chế axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(2-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 36, thay 4-(clometyl)-1,2-dimetylbenzen bằng 2-(bromometyl)naphtalen ở bước đầu tiên. ¹H NMR NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,73 (br. s., 3H), 3,11 - 3,21 (m, 4H), 3,70 - 3,78 (m, 4H), 5,82 (br. s., 2H), 7,40 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,82 - 7,97 (m, 3H). MS(ES+) m/e 401,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 38

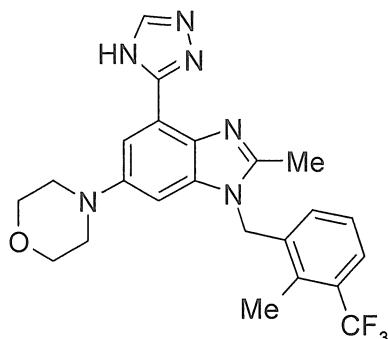


Điều chế axit 1-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp trong Ví dụ 36, thay 4-(clometyl)-1,2-dimetylbenzen bằng 4-(bromometyl)-1,2-diclobenzen ở bước đầu tiên. ¹H NMR NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,55 (s, 3H), 3,00 - 3,18 (m, 4H), 3,61 - 3,83 (m, 4H), 5,56 (s, 2H), 7,02

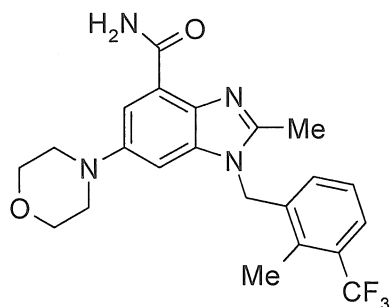
(dd, $J=8,34$, $2,02\text{Hz}$, 1H), $7,44$ (s, 2H), $7,50$ (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), $7,60$ (d, 1H).
 MS(ES⁺) m/e 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 39



Điều chế 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol

a) 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



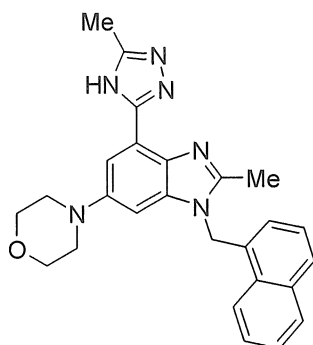
Hỗn hợp chứa axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 31 (0,6g, 1,384mmol) trong diclometan (DCM) (60ml) được bổ sung oxalyl clorua (0,485ml, 5,54mmol) và tiếp đó bổ sung mười giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và cô để tạo ra clorua axit. Hỗn hợp bao gồm clorua axit thô trong tetrahydrofuran (THF) (60ml) được sục khí NH₃. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Nước muối (20ml) và EtOAc(60ml) được thêm vào và pha nước được chiết bằng EtOAc (60ml). Pha hữu cơ được thu gom và cô (0,59g, 99%). Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo. MS(ES⁺) m/e 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1H-

1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol

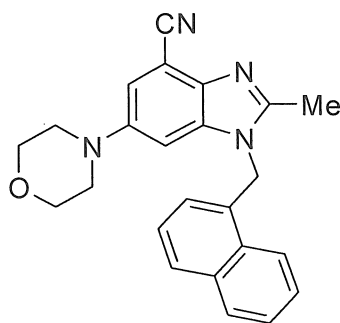
Hỗn hợp bao gồm 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit (0,52g, 1,202mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (30ml, 224mmol) được khuấy ở 105°C trong 2 giờ và phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được bổ sung axit axetic (30ml) và hydrazin monohydrat (0,264ml, 8,42mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng silicagel (0~2%MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm (0,245g, 42%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,48 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,10 - 3,15 (m, 4H), 3,67 - 3,79 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 6,37 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,19 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 7,26 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J=1,77\text{Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 8,09 (s, 1H), 13,83 (s, 1H). MS(ES+) m/e 457,1[M+H] $^+$.

Ví dụ 40



Điều chế 2-metyl-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol

a) 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril



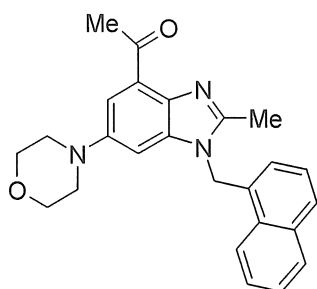
Hỗn hợp chứa 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-

benzimidazol-4-carboxamit, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 33 (0,4g, 0,999mmol) trong diclometan (DCM) (50ml) được bổ sung POCl₃ (0,931ml, 9,99mmol) và tiếp đó bổ sung mười giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước. Pha nước được chiết bằng DCM (100ml). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sau đó làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô được tinh chế trên silic oxit (20~50% EtOAc/Hexan) để tạo ra sản phẩm (0,246g, 64%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,45 (s, 3H), 2,96 - 3,15 (m, 4H), 3,62 - 3,72 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 6,32 (d, *J*=7,07Hz, 1H), 7,29 - 7,44 (m, 3H), 7,57 - 7,74 (m, 2H), 7,86 (d, *J*=8,08Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=7,83Hz, 1H) 8,22 (d, 1H),. MS(ES+) *m/z* 383,2 [M+H]⁺.

b) 2-metyl-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol

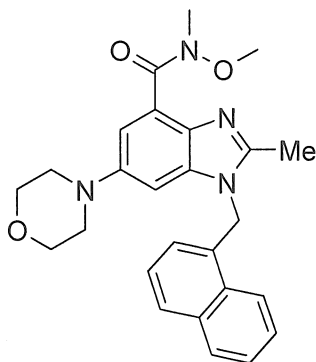
Huyền phù chứa 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril (120mg, 0,314mmol) trong n-butanol (15ml) được bổ sung axetic hydrazit (232mg, 3,14mmol) và kali cacbonat (434mg, 3,14mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 ngày. DCM (50ml) và nước (50ml) được thêm vào. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml x 3), làm khô (MgSO₄), và dung môi được loại bỏ. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp tinh chế pha ngược để tạo ra sản phẩm mong muốn (36mg, 25%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 (br. s., 3H), 1,78 (br. s., 3H), 2,21 - 2,37 (m, 4H), 2,90 - 3,08 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 5,74 (d, *J*=7,33Hz, 1H), 6,17 (br. s., 1H), 6,51 (t, *J*=7,71Hz, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 3H), 7,04 (d, *J*=8,08Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=8,08Hz, 1H), 7,43 (d, 1H). MS(ES+) *m/e* 439,1[M+H]⁺.

Ví dụ 41



Điều chế 1-[2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-yl]etanon

a) *N*,2-dimetyl-*N*-(metyloxy)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



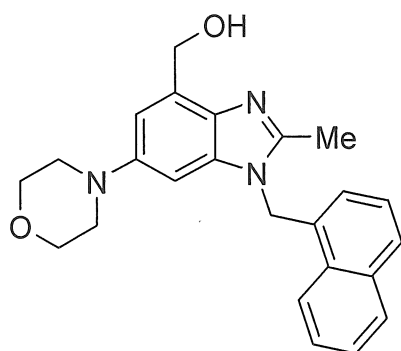
Huyền phù chứa axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 20 (200mg, 0,498mmol), trong diclometan (DCM) (30ml) được bổ sung oxalyl clorua (0,218ml, 2,491mmol) và tiếp đó là mười giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra clorua axit. Hỗn hợp chứa clorua axit trong diclometan (DCM) (30ml) được bổ sung *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (97mg, 0,996mmol) và TEA (0,694ml, 4,98mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước (50ml) được thêm vào và pha nước được chiết bằng DCM (50ml x 2). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô (MgSO₄) và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế trên cột silic oxit (0~4%MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm (100mg, 43%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3H), 2,92 - 3,10 (m, 4H), 3,26 (br. s., 3H), 3,56 - 3,75 (m, 7H), 5,99 (s, 2H), 6,35 (d, *J*=6,57Hz, 1H) 6,86 (d, *J*=2,02Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=1,77Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 1H), 7,54 - 7,73 (m, 2H), 7,86 (d, *J*=8,34Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=7,07Hz, 1H), 8,25 (d, 1H). MS(ES⁺) *m/e* 445,2[M+H]⁺.

b) 1-[2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-yl]etanon

Dung dịch chứa *N*,2-dimetyl-*N*-(metyloxy)-6-(4-morpholiny)-1-(1-

naphtalenylmetyl)-1*H*-benzimidazol-4-carboxamit (82mg, 0,184mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (10ml) được bổ sung dung dịch metylmagie clorua 3,0M (0,123ml, 0,369mmol) trong THF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó tôi rất kỹ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50ml x 2). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng (MgSO₄), và lọc. Dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silic oxit (40~60% EtOAc/Hexan) để tạo ra sản phẩm (46mg, 59%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,47 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,02 - 3,10 (m, 4H), 3,59 - 3,73 (m, 4H), 6,06 (s, 2H), 6,33 (d, *J*=6,82Hz, 1H), 7,21 - 7,42 (m, 3H), 7,52 - 7,76 (m, 2H), 7,86 (d, *J*=8,34Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=7,33Hz, 1H), 8,25 (d, 1H). MS(ES⁺) *m/e* 399,9[M+H]⁺.

Ví dụ 42

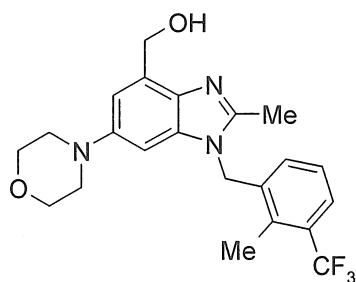


Điều chế [2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1*H*-benzimidazol-4-yl]metanol

Hỗn hợp chứa axit 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1*H*-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 20 (70mg, 0,174mmol), trong tetrahydrofuran (THF) (5ml) được bổ sung LiAlH₄ (19,85mg, 0,523mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, LiAlH₄ (19,85mg, 0,523mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và tôi bằng nước (0,04ml), NaOH (15%, 0,04ml), sau đó là nước (0,12ml). Sau đó hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, MgSO₄ khan được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được lọc qua

xelit và rửa bằng EtOAc. Làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silic oxit (0~4% MeOH/DCM) để tạo ra chất rắn (12mg, 17%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (s, 3H), 2,91 - 3,05 (m, 4H), 3,64 - 3,74 (m, 4H), 4,89 (d, $J=5,56\text{Hz}$, 2H), 5,12 (t, $J=5,81\text{Hz}$, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,33 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 1H), 6,81 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 6,97 (d, $J=1,77\text{Hz}$, 1H), 7,34 (t, $J=7,71\text{Hz}$, 1H), 7,54 - 7,74 (m, 2H), 7,85 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 8,01 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 8,25 (d, 1H). MS(ES+) m/z 388,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

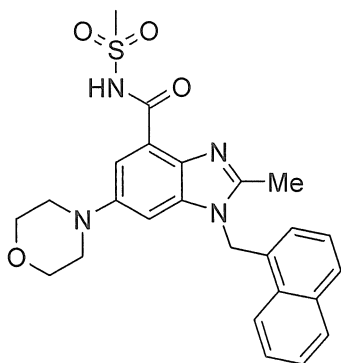
Ví dụ 43



Điều chế [2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-yl]metanol

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 30 (0,37g, 0,827mmol), trong tetrahydrofuran (THF) (10ml) được làm nguội lạnh đến 0°C . LiAlH_4 (0,038g, 1mmol) trong THF (3ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (0,04ml), NaOH (15%, 0,04ml), sau đó là nước (0,12ml). MgSO_4 khan được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silic oxit (1~4% MeOH/DCM) để tạo ra chất rắn (0,32g, 88%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,99 - 3,07 (m, 4H), 3,67 - 3,76 (m, 4H), 4,87 (d, $J=5,81\text{Hz}$, 2H), 5,11 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 1H), 5,51 (s, 2H), 6,30 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 6,81 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 6,97 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 7,24 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,60 (d, 1H). MS(ES+) m/z 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

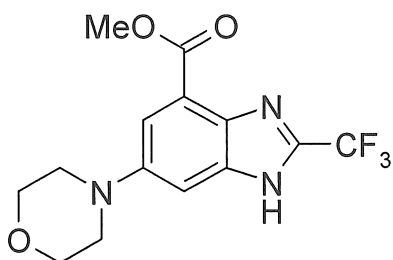
Ví dụ 44



Điều chế 2-metyl-N-(metylsulfonyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit

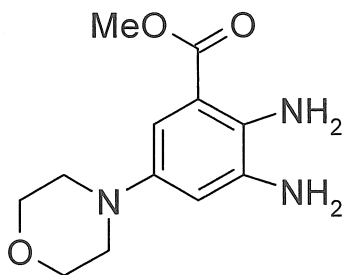
Hỗn hợp chứa axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 20 (100mg, 0,249mmol), trong N,N-dimetylformamit (DMF) (2ml) trong lọ 20ml được bổ sung EDC (57,3mg, 0,299mmol), metan sulfonamit (47,4mg, 0,498mmol) và DMAP (21,30mg, 0,174mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C và theo dõi bằng LC/MS. Sau khi khuấy trộn trong 5 ngày, DMF được loại bỏ trong chân không và bã còn lại được hòa tan trong 2ml DMSO và tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo với hai lần tiêm, rửa giải bằng gradient từ 27% đến 57% AcCN/H₂O trong 12 phút. Các phân đoạn chứa hợp chất cần thiết, như được xác định bằng phương pháp LC/MS, được thu gom và cô trong chân không để tạo ra hợp chất cần thiết (47mg, 0,097mmol, hiệu suất 39,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng tươi. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,52 (s, 3H), 3,12 (t, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,73 (t, 4H), 6,15 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7,35 (t, aH), 7,50 (s, 1H), 7,51-7,75 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,25 (2, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,8 (br. s, 1H); LC-MS: m/e = 480 [M+1]⁺.

Ví dụ 45



Điều chế methyl 5-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

a) Metyl 2,3-diamino-5-(4-morpholinyl)benzoat

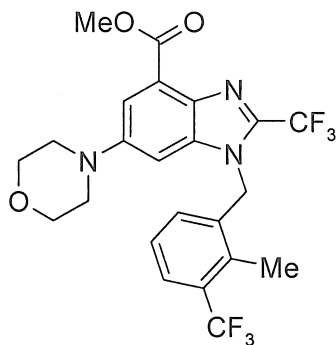


Hỗn hợp bao gồm methyl 3-amino-5-morpholino-2-nitrobenzoat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước c (19,2g, 68,3mmol), và Pd/C (1,9g) trong MeOH (500ml) trong nồi hấp trong khí quyển H_2 (4atm) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phép phân tích TLC cho thấy rằng đã tiêu thụ hoàn toàn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (13,9g, 80,1%). 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 6,62 (d, 1H, $J = 2,4Hz$), 6,54 (d, 1H, $J = 2,4Hz$), 5,84 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 2,85 (t, 4H, 4,8Hz). LC-MS: $m/e = 252,1$ $[M+1]^+$.

b) Metyl 5-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm methyl 2,3-diamino-5-(4-morpholinyl)benzoat (4,0g) trong CF_3COOH (20ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 giờ. Khi phân tích TLC cho thấy rằng sự tiêu thụ chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước và chiết bằng EtOAc (250ml $\times$ 3). Lốp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (250ml $\times$ 2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 4 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn nhạt màu. (4,3g, 82,7%). 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (t, 4H, $J = 4,5Hz$), 3,17 (s, 4H). LC-MS: $m/e = 330,1$ $[M+1]^+$.

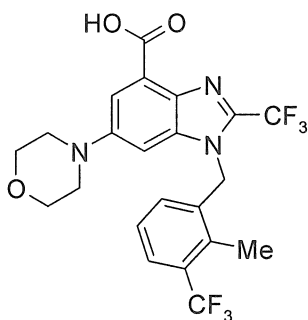
Ví dụ 46



Điều chế methyl 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa methyl 5-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 45 (1,5g, 4,56mmol), và kali cacbonat (1,889g, 13,67mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. 1-(Bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen (1,729g, 6,83mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá/nước. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước, sau đó hexan (chuyển thành gôm trên giấy lọc - một ít chất bị thất thoát). Chất thô được tinh chế trên cột silicagel (ISCO, rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (580mg, 1,099mmol, hiệu suất 24,12%) (một vài phân đoạn hỗn hợp thu được được bỏ đi). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (d, $J=2,53\text{Hz}$, 1H), 7,61 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,23 (t, $J=7,96\text{Hz}$, 1H), 6,29 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,70 - 3,78 (m, 4H), 3,12 - 3,22 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). MS(ES+) m/e 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

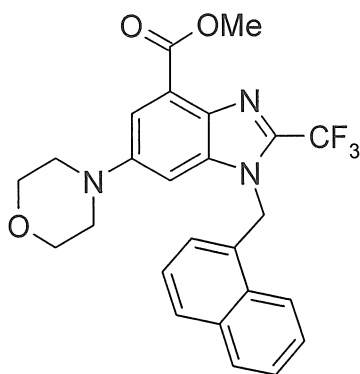
Ví dụ 47



Điều chế axit 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm metyl 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 46 (510mg, 1,017mmol) và dung dịch lithi hydroxit 2M (6ml, 12,00mmol) trong THF (12ml) được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và pha nước được pha loãng bằng nước và axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa bằng ete và chuyển thành bã dạng gồm. Bã được rửa bằng MeOH cho tới khi tất cả các chất được chuyển vào bình thu hồi. Chất hữu cơ được làm bay hơi và chất rắn màu trắng tạo ra khi để yên. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (438mg, 0,881mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,68 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 7,61 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 7,23 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 6,27 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,63 - 3,82 (m, 4H), 3,05 - 3,21 (m, 4H), 2,52 (br. s., 3H). MS(ES $^+$) m/e 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 48

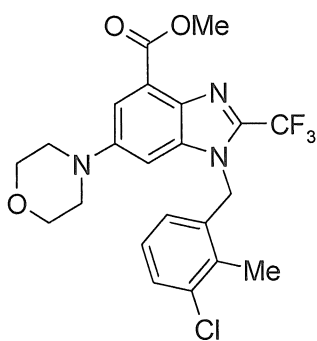


Điều chế metyl 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm metyl 5-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 45 (1,5g,

4,56mmol) và kali cacbonat (1,889g, 13,67mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau khi thêm 1-(bromometyl)naphtalen (1,511g, 6,83mmol), hỗn hợp này được làm ấm tới 80°C và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp tạo ra được làm nguội tới nhiệt độ phòng và rót lên nước đá. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong không khí (tổng cộng 2,4g). Chất thô được tinh chế trên silicagel (ISCO, 0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra metyl 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat (1,48g, 3,15mmol, hiệu suất 69,2%). Một phần chất này (138mg) được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (25 đến 95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (93,4mg, 0,195mmol, hiệu suất 4,28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,26 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1H), 8,01 (d, $J=7,33\text{Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 7,60 - 7,73 (m, 3H), 7,39 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,31 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 6,24 (br. s., 1H), 6,22 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,64 - 3,73 (m, 4H), 3,06 - 3,19 (m, 4H). MS(ES $^+$) m/e 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 49

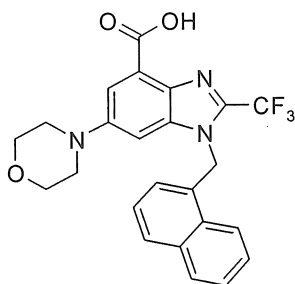


Điều chế metyl 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm metyl 5-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 45 (1,5g, 4,56mmol), và kali cacbonat (1,889g, 13,67mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau khi thêm 1-(bromometyl)-3-clo-2-metylbenzen (1,500g, 6,83mmol), hỗn hợp này được làm ấm tới 80°C và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp tạo ra được làm nguội

tới nhiệt độ trong phòng và rót lên nước đá. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong không khí (tổng cộng 2,4g). Tinh chế trên cột silicagel (10-50% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất thô. Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra methyl 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat (2,03g, 4,34mmol, hiệu suất 95%) (độ tinh khiết chỉ 87%). Một phần chất này (165mg) được tinh chế bằng RP-HPLC (25 đến 95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm tinh khiết mong muốn (92,3mg, 0,193mmol, hiệu suất 4,24%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,64 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,28 - 7,43 (m, 2H), 7,04 (t, $J=7,96\text{Hz}$, 1H), 5,97 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,66 - 3,80 (m, 4H), 3,06 - 3,25 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). MS(ES+) m/e 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 50

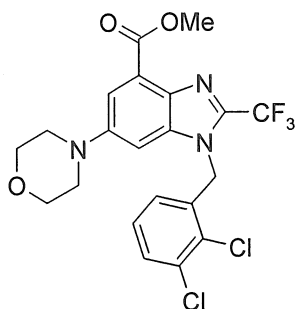


Điều chế axit 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Huyền phù chứa methyl 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 48 (1,28g, 2,73mmol) trong metanol (18ml) và dung dịch natri hydroxit 1M (15ml, 15,00mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa (pH=4) bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,13g, 2,233mmol, hiệu suất 82%). Một phần chất này (132mg) được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (15-95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và thể tích được giảm tới còn khoảng 1/3

thể tích ban đầu. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không (50°C, qua đêm) để tạo ra sản phẩm mong muốn (88,4mg, 0,194mmol, hiệu suất 7,12%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (br. s., 1H), 8,26 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 1H), 8,01 (d, $J=7,33\text{Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1H), 7,57 - 7,73 (m, 3H), 7,35 (d, $J=2,53\text{Hz}$, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 6,24 (d, $J=7,07\text{Hz}$, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,64 - 3,72 (m, 4H), 3,06 - 3,18 (m, 4H). MS(ES+) m/e 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 51

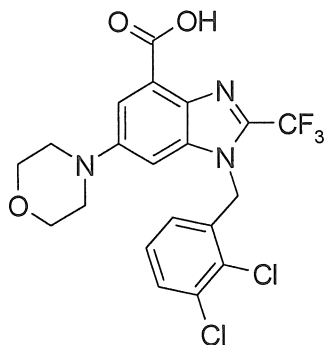


Điều chế methyl 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm methyl 5-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 45 (1,5g, 4,56mmol) và kali cacbonat (1,889g, 13,67mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau khi thêm 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen (1,639g, 6,83mmol), hỗn hợp này được gia nhiệt tới 80°C và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp tạo ra được làm nguội tới nhiệt độ phòng và rót lên nước đá. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong không khí để tạo ra sản phẩm thô (2,2g, 4,51mmol, hiệu suất 99%) (độ tinh khiết 91%). Một phần chất này (230mg) được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (25 đến 95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (137,4mg, 0,276mmol, hiệu suất 6,05%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,61 (dd, $J=8,08$, 1,26Hz, 1H), 7,48 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,24 (t, $J=7,96\text{Hz}$, 1H), 6,25 (dd, $J=7,83$, 1,26Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,68 - 3,81 (m, 4H), 3,13 - 3,24 (m, 4H). MS(ES+) m/e 488

$[M+H]^+$.

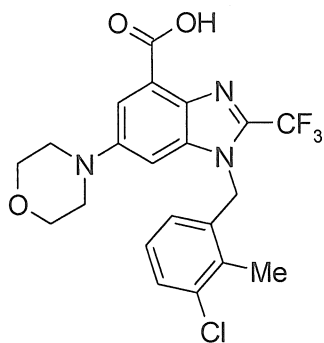
Ví dụ 52



Điều chế axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm metyl 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 51 (1,95g, 3,99mmol) và dung dịch lithi hydroxit 2M (0,096g, 3,99mmol) trong tetrahydrofuran (THF) được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và bã trong nước được axit hóa (pH=4) bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Chất kết tủa dạng gôm được tạo ra. Sau khi để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nó chuyển thành chất rắn. Chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng thô (1,83g, 3,86mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu xám. Một phần chất này (148mg) được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (15-95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và thể tích được giảm tới còn khoảng 1/3 thể tích ban đầu. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (88,3mg, 0,182mmol, hiệu suất 4,57%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (s, 1H), 7,64 (d, $J=2,53\text{Hz}$, 1H), 7,61 (dd, $J=8,08$, 1,26Hz, 1H), 7,44 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,24 (t, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 6,26 (dd, $J=7,83$, 1,26Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,66 - 3,81 (m, 4H), 3,12 - 3,25 (m, 4H). MS(ES+) m/e 474 $[M+H]^+$.

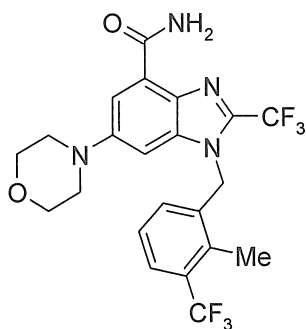
Ví dụ 53



Điều chế axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Huyền phù chứa metyl 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 49 (1,09g, 2,330mmol) trong metanol (12ml) và tetrahydrofuran (THF) (4ml) được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 1M trong nước (12ml, 12,00mmol) và khuấy ở 70°C trong 1,5 giờ (hỗn hợp chuyển thành đồng nhất). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thể tích được giảm tới còn một nửa và bã được axit hóa (pH=4) bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng thô (918,6mg, 2,024mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Một phần sản phẩm (140mg) được tạo huyền phù trong 3,5ml DMSO. Sau khi siêu âm và gia nhiệt, chất rắn chuyển vào dung dịch nhưng nó kết tủa. Chất kết tủa được thu hồi và rửa bằng DMSO, nhưng vẫn chứa tạp chất như được thể hiện bằng phương pháp LC/MS. Phần phân ước khác (132mg) được hòa tan bằng cách gia nhiệt trong 5ml DMSO và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (15 đến 95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA). Sản phẩm mong muốn được tách ra bằng cách làm bay hơi dung môi hữu cơ : chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không để tạo ra sản phẩm tinh khiết mong muốn (89mg, 0,192mmol, hiệu suất 8,25%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,09 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,83Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,05 (t, *J*=7,96Hz, 1H), 5,98 (d, *J*=7,58Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,66 - 3,83 (m, 4H), 3,08 - 3,24 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). MS(ES+) *m/e* 453,9 [M+H]⁺.

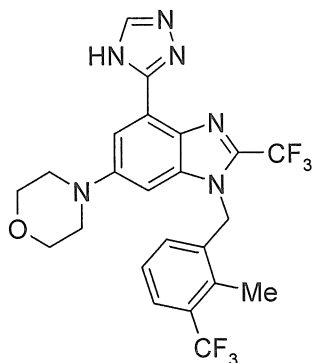
Ví dụ 54



Điều chế 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit

Oxalyl clorua (0,251ml, 2,87mmol) được cho vào huyền phù chứa axit 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 47 (350mg, 0,718mmol) trong diclometan (DCM) (6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút (chuyển thành dung dịch) và sau đó dung môi được làm bay hơi. Bã (clorua axit thô) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (6ml). Khí NH₃ được sục vào (hỗn hợp này chuyển từ màu vàng thành màu trắng, và chất kết tủa tạo thành); hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó cho phân bố giữa nước muối (15ml) và EtOAc (20ml). Pha nước được chiết bằng phần phân ước khác của EtOAc (20ml). Pha hữu cơ được thu gom và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (297mg, 0,580mmol, hiệu suất 81%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 (d, *J*=2,53Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=2,78Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=7,58Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,25 (t, *J*=7,83Hz, 1H), 6,36 (d, *J*=7,58Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 4H), 3,09 - 3,22 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). MS(ES⁺) *m/e* 487 [M+H]⁺

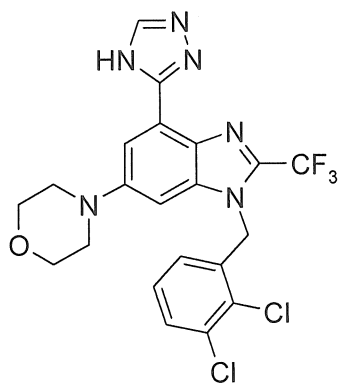
Ví dụ 55



Điều chế 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol

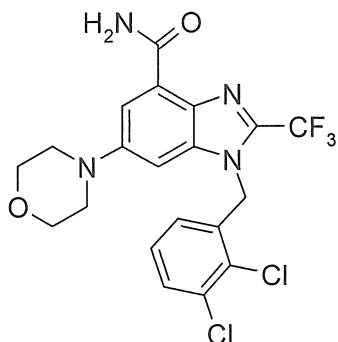
Hỗn hợp bao gồm 1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 54 (250mg, 0,514mmol), và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (7ml, 52,3mmol) được khuấy ở 105°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và bã được tạo huyền phù trong axit axetic (5ml). Sau khi thêm hydrazin monohydrat (0,113ml, 3,60mmol), hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Dung môi được cô trong chân không, bã được tạo huyền phù đồng sôi với toluen (2x), và bã được hòa tan trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom, trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước và chất hữu cơ được làm bay hơi. Chất kết tủa ở dạng bã trong nước được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không (45°C) qua đêm để tạo ra sản phẩm mong muốn (157,1mg, 0,302mmol, hiệu suất 58,7%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 13,05 (br. s., 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=7,83Hz, 1H), 7,18 (t, *J*=7,83Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=7,83Hz, 1H), 6,51 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,71 - 3,95 (m, 4H), 3,09 - 3,30 (m, 4H), 2,57 (s, 3H). MS(ES⁺) *m/e* 511[M+H]⁺.

Ví dụ 56



Điều chế 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol

a) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit



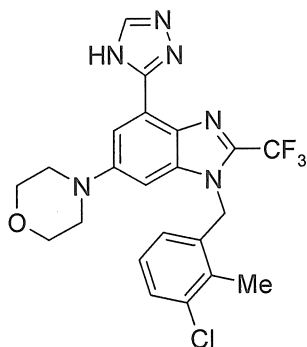
Oxalyl clorua (0,332ml, 3,80mmol) được cho vào huyền phù chứa axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 52 (450mg, 0,949mmol) trong diclometan (DCM) (7ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó dung môi được làm bay hơi. Bã (clorua axit thô), được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (THF) (7ml). Khí NH₃ được sục vào (hỗn hợp này chuyển từ màu vàng thành màu trắng), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó cho phân bố giữa nước muối (15ml) và EtOAc (20ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml) và CH₂Cl₂ (10ml). Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (395mg, 0,835mmol, hiệu suất 88%), sản phẩm này được sử dụng luôn ở bước tiếp theo. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,56 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=2,53Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,08, 1,26Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,25 (t, *J*=7,96Hz, 1H), 6,33 (dd, *J*=7,83, 1,26Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,68 - 3,83 (m, 4H), 3,14 - 3,24 (m, 4H). MS(ES⁺) *m/e* 473,1 [M+H]⁺.

b) 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol.

Huyền phù chứa 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 56, bước a (389mg, 0,822mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (9ml, 67,2mmol) được khuấy ở 105°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và bã được tạo huyền phù trong axit axetic (7ml). Sau khi thêm

hydrazin monohydrat (0,181ml, 5,75mmol) hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Dung môi được cô trong chân không và bã được hòa tan trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-95% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA) (một ít chất rắn còn lại được lọc bỏ). Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom, trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước và chất hữu cơ được làm bay hơi (một ít hợp chất bị thất thoát trong quá trình này). Chất kết tủa ở dạng bã trong nước được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không (45°C) qua đêm để tạo ra sản phẩm mong muốn (115mg, 0,227mmol, hiệu suất 27,6%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 13,05 (br. s., 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,08, 1,26Hz, 1H), 7,10 (t, *J*=7,96Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 6,37 (dd, *J*=7,83, 1,01Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,79 - 3,92 (m, 4H), 3,17 - 3,30 (m, 4H). MS(ES+) *m/e* 497 [M+H]⁺.

Ví dụ 57

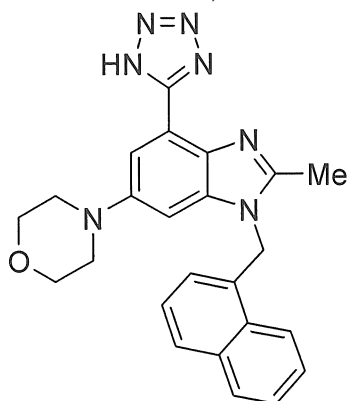


Điều chế 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol

Oxalyl clorua (0,347ml, 3,97mmol) được cho vào huyền phù chứa axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 53 (450mg, 0,992mmol), trong diclometan (DCM) (8ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó dung môi được làm bay hơi. Bã (clorua axit thô), được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (THF) (8ml). Khí NH₃ được sục vào (hỗn hợp này chuyển từ màu vàng thành màu trắng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó cho phân bố giữa nước muối

(15ml) và EtOAc (20ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml) và CH₂Cl₂ (10ml). Pha hữu cơ được thu gom, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (10ml, 74,7mmol) và khuấy ở 105°C trong 2 giờ. Dung môi dư được làm bay hơi và bã được tạo huyền phù trong axit axetic (10ml). Sau khi thêm hydrazin monohydrat (0,194ml, 3,97mmol), hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi và bã được hòa tan trong DMSO ấm (8ml) và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-90% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (96mg, 0,197mmol, hiệu suất 19,90%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 13,08 (br. s., 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=2,27Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,08Hz, 1H), 7,01 (t, *J*=7,96Hz, 1H), 6,51 (d, *J*=2,02Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=7,83Hz, 1H), 5,51 (s, 2 H), 3,73 - 3,97 (m, 4H), 3,12 - 3,30 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). MS(ES+) *m/e* 476,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 58

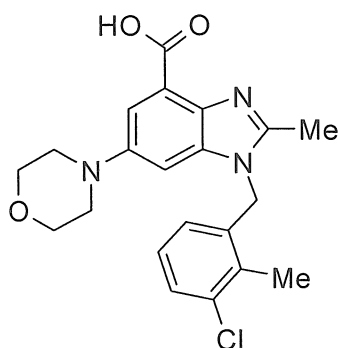


Điều chế 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol

Hai lọ dùng trong lò vi sóng dung tích 5ml được bổ sung 2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-cacbonitril, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 24 (80mg, 0,209mmol), natri azit (109mg, 1,673mmol) và amoni clorua (90mg, 1,673mmol) và N,N-dimetylformamit (DMF) (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đem đi chiếu xạ vi sóng (MW: microwave) trong 15 phút ở 180°C, sau đó 80 phút ở 185°C. Phép phân tích LC-MS chỉ cho thấy độ chuyển hóa bằng 30%; tuy nhiên, gia nhiệt trong khoảng thời gian dài hơn

lại gây phân hủy sản phẩm. Hai hỗn hợp phản ứng được thu gom. Hỗn hợp thu gom được bổ sung nước (10ml) và chiết bằng DCM (30ml x 4). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, làm khô, và cô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trên cột silic oxit (20~60% EtOAc/Hexan) và sau đó (1~5% MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm (24mg, 13%), ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,53 (s, 3H) 3,08 - 3,15 (m, 4H) 3,68 - 3,75 (m, 4H) 6,10 (s, 2H) 6,40 (d, $J=7,33\text{Hz}$, 1H) 7,26 - 7,39 (m, 2H) 7,56 - 7,74 (m, 3H) 7,88 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1H) 8,03 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H) 8,26 (d, 1H). MS(ES+) m/e 426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 59

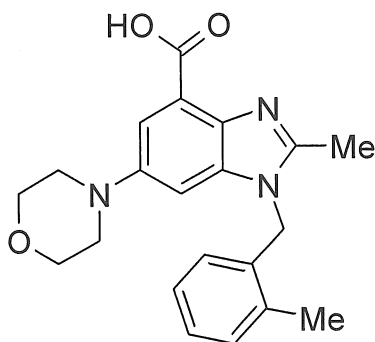


Điều chế axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa methyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-3-clo-2-metylbenzen (0,239g, 1,090mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C . Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage chứa 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml), tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ

trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu vàng được tinh chế bằng pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (25-55%) trong 10 phút. Các phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (104,4mg, 0,253mmol, hiệu suất 34,9%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,48 (s, 3H) 2,85 (s, 3H) 3,13 (d, $J=4,04\text{Hz}$, 4H) 3,78 - 3,90 (m, 4H) 5,58 (s, 2H) 6,37 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H) 6,89 (d, $J=1,52\text{Hz}$, 1H) 7,04 (t, $J=7,96\text{Hz}$, 1H) 7,37 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1H) 7,52 (d, 1H). MS(ES+) m/e 399,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 60

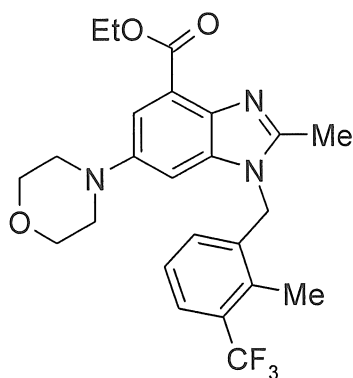


Điều chế axit 2-metyl-1-[(2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa methyl 2-metyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 2-metylbenzyl bromua (0,145ml, 1,090mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml), tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C

trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (10-40%) trong 10 phút. Các phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (152,6mg, 0,418mmol, hiệu suất 57,5%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,45 (s, 3H) 2,87 (s, 3H) 3,00 (br. s., 4H) 3,72 - 3,81 (m, 4H) 5,53 (s, 2H) 6,60 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H) 6,78 (d, $J=1,26\text{Hz}$, 1H) 7,14 (t, 1H) 7,23 - 7,33 (m, 3H). MS(ES+) m/e 365,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 61

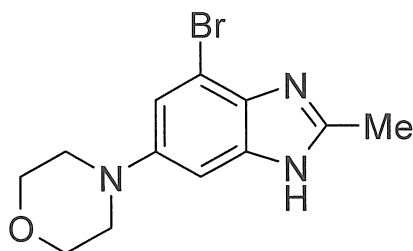


Điều chế ethyl 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 31 (0,25g, 0,577mmol) trong diclometan (DCM) (20ml) được bổ sung oxalyl clorua (0,202ml, 2,307mmol), tiếp đó là mười giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và cô để tạo ra clorua axit. Clorua axit thô được bổ sung etanol (20,00ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silic oxit (0~10% MeOH/DCM). Các phân đoạn được cô và DCM (50ml) được thêm vào. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20ml), nước muối (20ml), làm khô (MgSO_4) và cô để tạo ra sản phẩm dưới

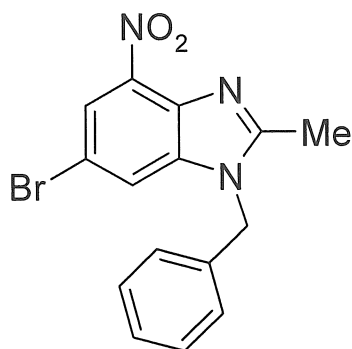
dạng chất rắn màu trắng (0,18g, 64%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,38 (t, $J=7,07\text{Hz}$, 3H) 2,56 (s, 3 H) 2,59 (s, 3H) 3,10 - 3,18 (m, 4H) 3,70 - 3,78 (m, 4H) 4,45 (q, $J=7,07\text{Hz}$, 2H) 5,71 (s, 2H) 6,49 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1H) 7,26 (t, $J=7,96\text{Hz}$, 1H) 7,43 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H) 7,55 (d, $J=1,52\text{Hz}$, 1H) 7,64 (d, 1H). MS(ES+) m/e 462,2[M+H] $^+$.

Ví dụ 62



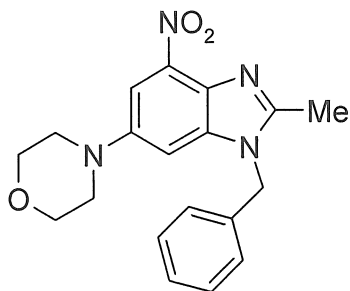
Điều chế 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

a) 6-bromo-2-metyl-4-nitro-1-(phenylmetyl)-1H-benzimidazol



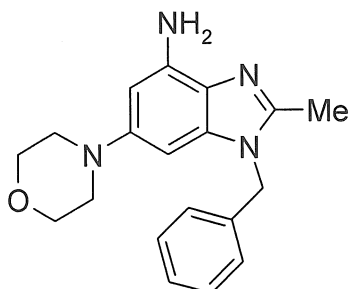
Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-2-metyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1 (22g), (bromometyl)benzen (15g) và K_2CO_3 (35g) trong DMF (250ml) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Sau đó, phần lọc được rót vào nước. Sau đó, hỗn hợp được lọc để tạo ra chất rắn và chất rắn này được rửa bằng nước và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (28g, 93%). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 2,60 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 3H), 8,12 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,32 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$); LC-MS: m/e = 346 [M+1] $^+$.

b) 2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-nitro-1-(phenylmetyl)-1H-benzimidazol



Hỗn hợp bao gồm 6-bromo-2-metyl-4-nitro-1-(phenylmetyl)-1H-benzimidazol (28g), morpholin (21g), Pd(dba)₂ (4,6g), Cs₂CO₃ (52,8g) và X-Phos (3,9g) trong dioxan (250ml) được loại khí bằng nitơ và sau đó khuấy ở 82°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (17g, 60%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,17 (t, 4H, *J* = 4,8Hz), 3,76 (t, 4H, *J* = 4,8Hz), 5,55 (s, 2H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,57-7,61 (m, 2H); LC-MS: *m/e* = 353 [M+1]⁺.

b) 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(phenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin

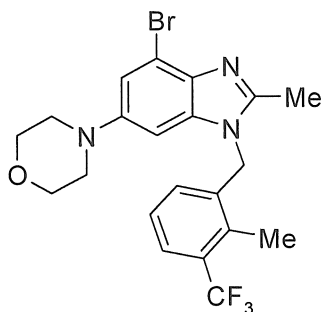


Dung dịch chứa 2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-nitro-1-(phenylmetyl)-1H-benzimidazol (17g) trong EtOH (300ml) được bổ sung Pd/C (8,7g) và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 50 giờ trong khí quyển H₂ (4atm). Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc; phần lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (7,4g, 66%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,37 (s, 3H), 2,96 (t, 4H, *J* = 4,8Hz), 3,72 (t, 4H, *J* = 4,8Hz), 4,94 (br s, 2H), 6,04-6,11 (m, 2H), 11,57 (br s, 1H); LC-MS: *m/e* = 233 [M+1]⁺.

c) 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Dung dịch chứa 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(phenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-amin (2,3g, 10mmol) trong dung dịch HBr trong nước (50ml) được bổ sung dung dịch bao gồm NaNO₂ (720mg, 10,5mmol) trong nước (10ml) theo kiểu nhỏ giọt ở 0-5°C. Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút, một lượng dung dịch NaBr nữa (3,1g, 30mmol) trong dung dịch HBr trong nước (50ml) được bổ sung theo kiểu nhỏ giọt ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 80°C trong 30 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaOH 2N trong nước và chiết bằng EtOAc (100ml x 3). Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,7g, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,07 (t, 4H, *J* = 4,8Hz), 3,74 (t, 4H, *J* = 4,8Hz), 6,85 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 12,20 (br s, 1H); LC-MS: *m/e* = 296 [M+1]⁺.

Ví dụ 63

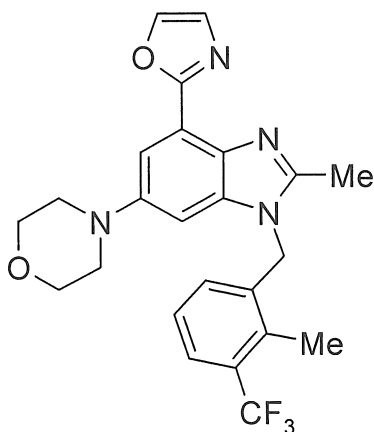


Điều chế 4-bromo-2-metyl-1-{{2-metyl-3-(triflometyl)phenyl}metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Huyền phù chứa 4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 62 (500mg, 1,688mmol) và kali cacbonat (700mg, 5,06mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen (641mg, 2,53mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá/nước. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa

bằng nước, sau đó là vài ml hexan và làm khô trong không khí. Chất thô được tinh chế trên cột silicagel (ISCO, 0-80% EtOAc trong hexan) thành sản phẩm mong muốn (565mg, 1,182mmol, hiệu suất 70,0%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 6,46 - 6,52 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,75 - 3,89 (m, 4H), 3,05 - 3,14 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS(ES+) m/e 468,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 64

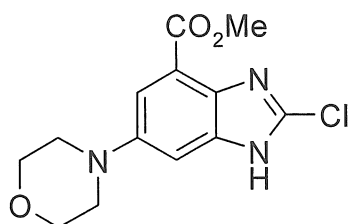


Điều chế 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol (150mg, 0,320mmol), được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 63, 2-(tributylstannany)-1,3-oxazol (195mg, 0,545mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (11,27mg, 0,016mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (5ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 19 giờ. Quá trình chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn được theo dõi bằng phép phân tích LC/MS, nhưng phần lớn hỗn hợp này vẫn là chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào lọ dùng trong lò vi sóng và chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 120°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và CHCl_3 , rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế trên cột silicagel (ISCO, 0-70% EtOAc trong hexan - không phát hiện thấy đỉnh sản phẩm- sau đó sử dụng 0-10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn

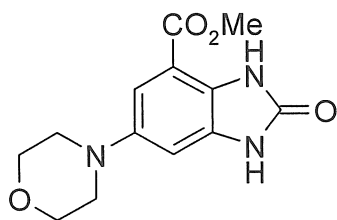
(94,8mg, 0,204mmol, hiệu suất 63,5%) dưới dạng bột màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 6,66 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H), 6,47 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 5,31 (s, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 4H), 3,11 - 3,24 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). MS(ES+) m/e 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 65



Điều chế methyl 2-clo-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

a) Metyl 6-(4-morpholinyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-carboxylat

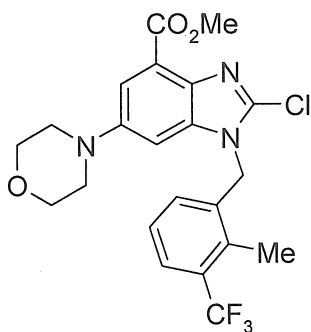


Dung dịch chứa methyl 2,3-diamino-5-(4-morpholinyl)benzoat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 45, bước a (11,0g, 4,0mmol), trong DMF (50ml) được bổ sung ure (720mg, 12mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 170°C trong 4 giờ. Khi phân tích bằng phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó làm loãng bằng DCM (200ml), rửa bằng nước ($50\text{ml} \times 2$) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silic oxit (rửa giải bằng EtOAc) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng sậm (690mg, 62%). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,02 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,74 (t, 4H, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,86 (s, 3H), 6,82 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,99 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 10,48 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). LC-MS: $m/e = 278$ $[\text{M}+1]^+$.

b) Metyl 2-clo-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

Dung dịch chứa các mẻ thu gom chứa methyl 6-(4-morpholinyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-carboxylat (6,8g, 24,5mmol) trong POCl₃ (25ml) được bổ sung *N,N*-dimetylanilin (8,8g, 73,5mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 103°C trong 12 giờ. Khi phép phân tích TLC cho biết không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc = 1/1) trên silic oxit để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (1,6g, 23 %). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 3,11 (t, 4H, *J* = 4,5Hz), 3,77 (t, 4H, *J* = 4,5Hz), 3,93 (s, 3H), 7,43 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 12,97 (s, 1H). LC-MS: *m/e* = 296 [M+1]⁺.

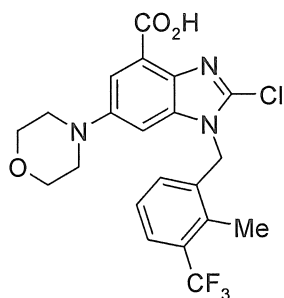
Ví dụ 66



Điều chế methyl 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp chứa methyl 2-clo-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 65 (0,5g, 1,691mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung kali cacbonat (0,467g, 3,38mmol) và 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(triflometyl)benzen (0,428g, 1,691mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Nước (100ml) được thêm vào. Chất rắn kết tủa. Lọc để thu chất rắn, chất rắn này được tinh chế trên cột silic oxit (20~60% EtOAc/Hexan) để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,66g, 83%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,54 (s, 3H) 3,07 - 3,16 (m, 4H) 3,68 - 3,78 (m, 4H) 3,91 (s, 3H) 5,63 (s, 2H) 6,41 (d, *J*=7,83Hz, 1H) 7,28 (t, *J*=7,83Hz, 1H) 7,39 (d, *J*=2,27Hz, 1H) 7,50 (d, *J*=2,53Hz, 1H) 7,63 (d, 1H). MS(ES⁺) *m/e* 468,0 [M+H]⁺.

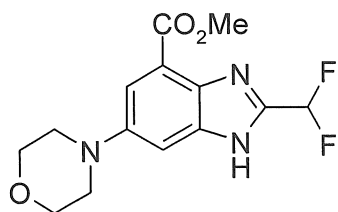
Ví dụ 67



Điều chế axit 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

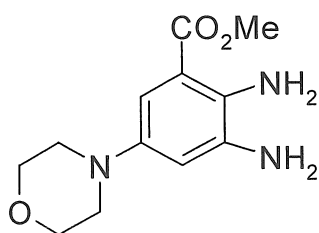
Hỗn hợp bao gồm metyl 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 66 (0,6g, 1,282mmol), trong tetrahydrofuran (THF) (10ml) được bổ sung dung dịch lithi hydroxit 2N (6,41ml, 12,82mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 70 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp trong nước được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N. Chất rắn kết tủa. Lọc và rửa bằng nước tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,55g, 90%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,54 (s, 3H) 3,05 - 3,16 (m, 4H) 3,67 - 3,78 (m, 4H) 5,63 (s, 2H) 6,43 (d, *J*=7,83Hz, 1H) 7,28 (t, *J*=7,83Hz, 1H) 7,36 (d, *J*=2,27Hz, 1H) 7,49 (d, *J*=2,53Hz, 1H) 7,63 (d, *J*=8,08Hz, 1H) 12,90 (s, 1H). MS(ES+) *m/e* 453,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 68



Điều chế metyl 2-(diflometyl)-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

a) Metyl 2,3-diamino-5-morpholinobenzoat

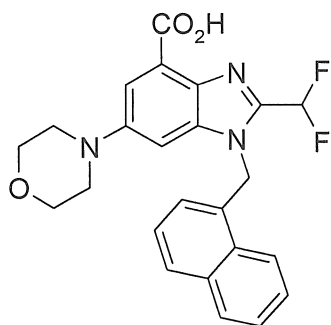


Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian methyl 3-amino-5-(4-morpholinyl)-2-nitrobenzoat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước c (98g, 0,35 mol) trong MeOH (2,2 lít) được bổ sung Pd/C (9,8g, 10%) và sau đó hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển H_2 (4atm). Sau khi khuấy trộn trong 16 giờ, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (84,4g, 96%) dưới dạng chất rắn sẫm màu. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,85 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,70 (t, 4H, $J=4,8Hz$), 3,76 (s, 3H), 4,77 (br. S, 2H), 5,86 (br. S, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 2,7Hz$), 6,61 (d, 1H, $J = 2,7Hz$); LC-MS: $m/e = 252$ $[M+1]^+$.

b) Methyl 2-(difluoromethyl)-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat

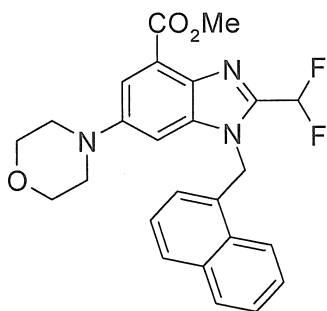
Hỗn hợp bao gồm axit methyl 2,3-diamino-5-morpholinobenzoat (40,16g, 160mmol) và 2,2-difluoaxetic (46,08g, 480mmol) trong toluen (500ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 2 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sau đó, hỗn hợp này được hòa tan EtOAc (2 lít) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (1 lít) và nước muối (1 lít). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (40,9g, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR cho biết hợp chất này ở dạng hỗn hợp tautome (tautome chính/tautome phụ = 5/1) 1H NMR của tautome chính (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,14 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,78 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,96 (s, 3H), 7,21 (t, 1H, $J = 52,8Hz$), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4Hz$), 7,65 (d, 1H, $J = 2,4Hz$), 12,92 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 312$ $[M+1]^+$.

Ví dụ 69



Điều chế axit 2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 2-(diflometyl)-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat



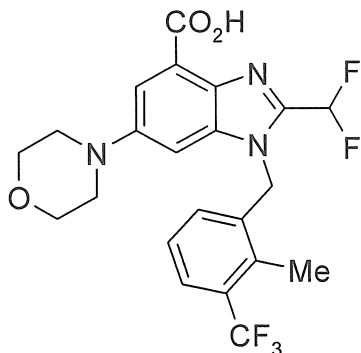
Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(diflometyl)-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 68 (500mg, 1,6mmol), K₂CO₃ (442mg, 3,2mmol) và 1-(bromometyl)naphtalen (426mg, 1,9mmol) trong DMF (15ml) được khuấy ở 70° C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Chất lỏng được rót vào nước (100ml) và lọc, bánh lọc được thu hồi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (710mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,08 (t, 4H, *J* = 4,5Hz), 3,68 (t, 4H, *J* = 4,5Hz), 3,94 (s 3H), 6,21 (s, 2H), 6,27 (d, 1H, *J* = 6,9Hz), 7,21-7,38 (m, 3H), 7,56-7,69 (m, 3H), 7,84 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 8,24 (d, 1H, *J* = 8,7Hz); LC-MS: *m/e* = 452 [M+1]⁺.

b) Axit 2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(diflometyl)-6-morpholino-1-(naphtalen-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (700mg, 1,55mmol) và dung dịch LiOH 2N (5ml) trong THF (10ml) được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được hòa tan trong nước (10ml) và axit formic được bổ sung để điều chỉnh độ pH = 3 - 4. Sau đó, thực hiện quá trình lọc và bánh lọc được thu hồi, làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm (450mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,07 (s, 4H), 3,68 (s, 4H, s),

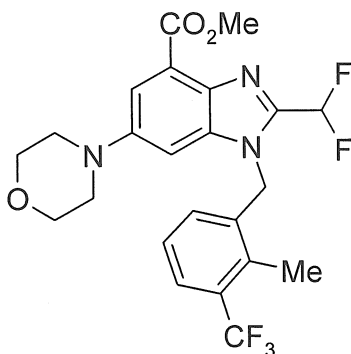
6,20 (s, 2H), 6,30 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,20-7,72 (m, 6H), 7,85 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,24 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$); LC-MS: $m/e = 438 [M+1]^+$.

Ví dụ 70



Điều chế axit 2-(difluorometyl)-1-{[2-metyl-3-(trifluorometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 2-(difluorometyl)-1-(2-metyl-3-(trifluorometyl)benzyl)-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat



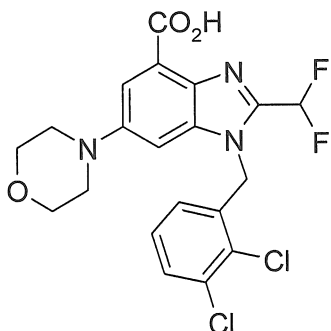
Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(difluorometyl)-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 68 (500mg, 1,6mmol), K_2CO_3 (442mg, 3,2mmol) và 1-(bromometyl)-2-metyl-3-(trifluorometyl)benzen (480mg, 1,9mmol) trong DMF (15ml) được khuấy ở 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được rót vào nước (100ml) và lọc, bánh lọc được thu hồi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (710mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 2,53 (s, 3H), 3,14 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,73 (t, 4H, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,93 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,27 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,22 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,30 (d, 1H, $J =$

2,1Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 51,6\text{Hz}$), 7,58-7,61 (m, 2H); LC-MS: $m/e = 484 [M+1]^+$.

b) Axit 2-(diflometyl)-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

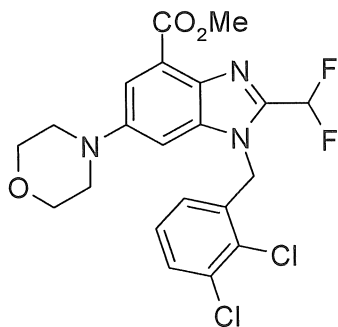
Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(diflometyl)-1-(2-metyl-3-(triflometyl)benzyl)-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (700mg, 1,45mmol) và dung dịch LiOH 2N (5ml) trong THF (10ml) được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được hòa tan trong nước (10ml) và axit formic được bổ sung để điều chỉnh độ pH = 3 - 4. Sau đó, thực hiện quá trình lọc và bánh lọc được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (400mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,53 (s, 3H), 3,13 (s, 4H), 3,73 (s, 4H), 5,75 (s, 2H), 6,29 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,19-7,61 (m, 5H), 12,97 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 470 [M+1]^+$.

Ví dụ 71



Điều chế axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 1-(2,3-diclobenzyl)-2-(diflometyl)-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat

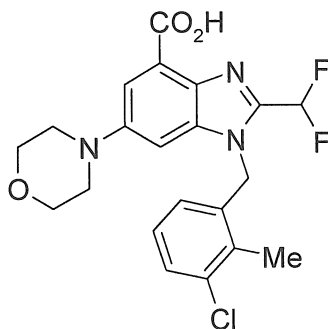


Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(diflometyl)-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 68 (1000mg, 3,2mmol), K_2CO_3 (884mg, 6,4mmol) và 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen (926mg, 3,8mmol) trong DMF (30ml) được khuấy ở 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được rót vào nước (100ml) và lọc, bánh lọc được thu hồi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,4g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,16(s, 4H), 3,74 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,21 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,20-7,58 (m, 5H); LC-MS: $m/e = 470 [M+1]^+$.

b) Axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

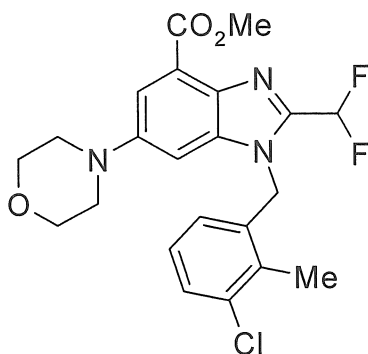
Hỗn hợp bao gồm metyl 1-(2,3-diclobenzyl)-2-(diflometyl)-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (1350mg, 2,88mmol) và dung dịch LiOH 2N (10ml) trong THF (20ml) được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được hòa tan trong nước (10ml) và axit formic được thêm vào để điều chỉnh độ pH = 3- 4. Sau đó, thực hiện quá trình lọc và bánh lọc được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (600mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,15 (s, 4H), 3,73 (s, 4H), 5,76 (s, 2H), 6,22 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,20-7,60 (m, 5H), 12,98 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 456 [M+1]^+$.

Ví dụ 72



Điều chế axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

a) Metyl 1-(2,3-diclobenzyl)-2-(diflometyl)-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat



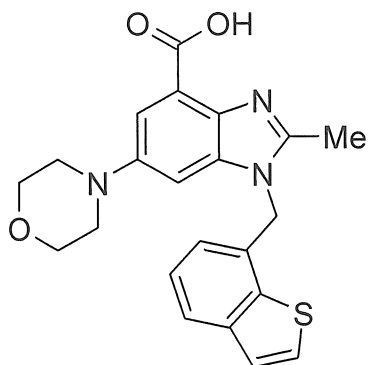
Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(diflometyl)-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 68 (1,18g, 3,8mmol), K_2CO_3 (2,48g, 7,6mmol) và 1-(bromometyl)-3-clo-2-metylbenzen (1g, 4,6mmol) trong DMF (40ml) được khuấy ở 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được rót vào nước (100ml) và lọc, bánh lọc được thu hồi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,18g, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,46 (s, 3H), 3,13 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,73 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,92 (s, 3H), 5,70 (s, 2H), 5,97 (d, 1H, $J = 7,5Hz$), 7,04 (t, 1H, $J = 7,5Hz$), 7,26 (d, 1H, $J = 1,8Hz$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,5Hz$), 7,35 (t, 1H, $J = 51,6Hz$), 7,58 (d, 1H, $J = 1,8Hz$); LC-MS: $m/e = 450$ $[M+1]^+$.

b) Axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 1-(2,3-diclobenzyl)-2-(diflometyl)-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (1045mg, 2,3mmol) trong THF (40ml) được cho vào dung dịch LiOH 2N (20ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được cho vào nước (100ml) và axit formic được bổ sung để điều chỉnh độ pH = 3. Sau đó, thực hiện quá trình lọc, bánh lọc được thu hồi và rửa bằng nước (200ml), làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (800mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,46 (s, 3H), 3,13 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,73 (t, 4H, $J = 4,8Hz$), 3,92 (s, 3H),

5,70 (s, 2H), 6,00 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,04 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,23 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,36 (t, 1H, $J = 51,9\text{Hz}$), 7,57 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 12,96 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 436 [M+1]^+$.

Ví dụ 73

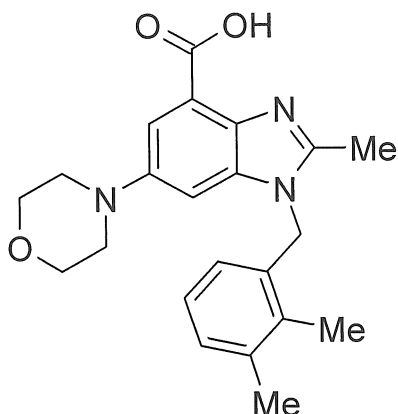


Điều chế axit 1-(1-benzothiophen-7-ylmethyl)-2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa methyl 2-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 7-(bromometyl)-1-benzothiophen (0,247g, 1,090mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Một lượng 7-(bromometyl)-1-benzothiophen nữa (0,247g, 1,090mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml) tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Phản ứng được phát hiện là chưa hoàn thành nên dung dịch này được trung hòa bằng dung dịch HCl 1M và làm bay hơi. Bã được hòa tan trong 5ml metanol và xử lý bằng dung dịch NaOH 1N trong 2 giờ ở 50°C, việc này làm cho phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến

nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu vàng được tách ra. Lọc nước được phát hiện là chứa một lượng đáng kể sản phẩm và làm bay hơi. Cả chất rắn và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (10-45%) trong 10 phút. Các phân cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi thành sản phẩm mong muốn (27,9mg, 0,068mmol, hiệu suất 9,42%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,71 - 3,76 (m, 4 H) 6,01 (s, 2 H) 7,06 (d, $J=7,07\text{Hz}$, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 2 H) 7,71 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1 H) 7,83 (d, $J=5,31\text{Hz}$, 1 H) 7,92 (d, 1 H). MS(ES+) m/e 408,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 74

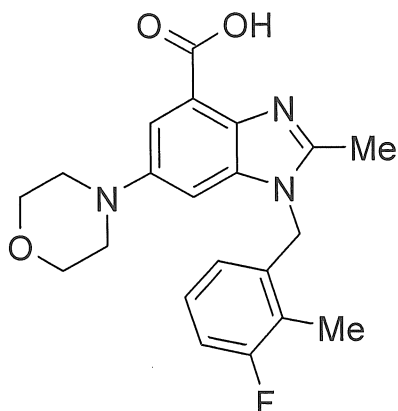


Điều chế axit 1-[(2,3-dimethylphenyl)methyl]-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 2,3-dimetylbenzyl bromua (0,289g, 1,453mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và

làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml) tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (20-50%) trong 10 phút. Các phân cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (55,2mg, 0,145mmol, hiệu suất 20,02%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,13 - 3,24 (m, 4 H) 3,80 - 3,96 (m, 4 H) 5,49 - 5,61 (m, 2 H) 6,29 - 6,38 (m, 1 H) 6,94 - 6,99 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,72 (m, 1 H). MS(ES+) m/e 379,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 75

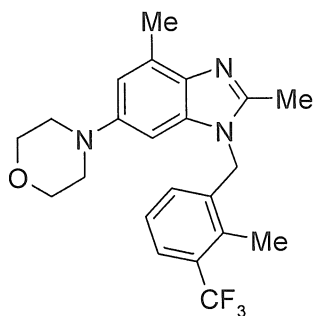


Điều chế axit 1-[(3-flo-2-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 1-(bromometyl)-3-flo-2-metylbenzen (0,295g, 1,453mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên

hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml) tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (10-40%) trong 10 phút. Các phần cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (62,7mg, 0,164mmol, hiệu suất 22,51%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,07 - 3,20 (m, 4 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 5,55 (s, 2 H) 6,29 - 6,38 (m, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 7,03 - 7,17 (m, 2 H) 7,55 (m, 1 H). MS(ES+) m/e 383,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 76

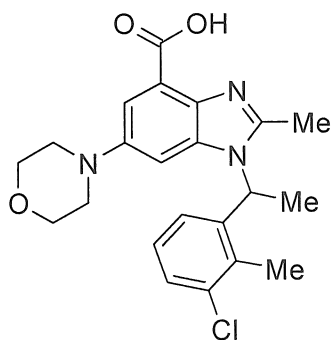


Điều chế 2,4-dimetyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 62 (200mg, 0,427mmol), trimetylboroxin (0,239ml, 1,708mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (49,4mg, 0,043mmol) và kali cacbonat (118mg, 0,854mmol) trong 1,4-dioxan (2,5ml)/nước (0,25ml) được chiếu xạ ở 120°C trong thiết bị tổng hợp vi sóng trong 40 phút, sau đó làm nguội và rót vào nước. Hỗn hợp

này được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng RP-HPLC (25-45% AcCN trong nước, thêm 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cần thiết (77mg, 0,181mmol, hiệu suất 42,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng (chứa 3-5% hợp chất 4-H). ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 7,58 (d, $J=8,08\text{Hz}$, 1 H), 7,12 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 6,80 (d, $J=1,01\text{Hz}$, 1 H), 6,51 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 6,40 (d, $J=1,77\text{Hz}$, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,78 - 3,91 (m, 4 H), 3,01 - 3,15 (m, 4 H), 2,67 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H). MS(ES+) m/e 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Lưu ý: Phản ứng này được lặp lại bằng cách sử dụng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ làm chất xúc tác. Quan sát thấy quá trình khử diễn ra không đáng kể).

Ví dụ 77

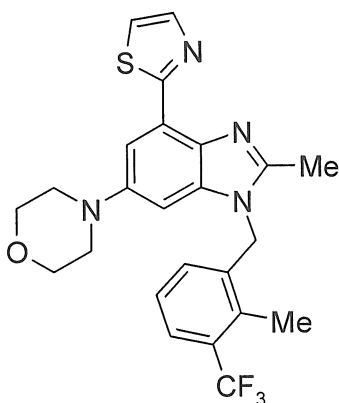


Điều chế axit 1-[1-(3-clo-2-metylphenyl)etyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 1-(1-bromoetyl)-3-clo-2-metylbenzen (0,339g, 1,453mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C . Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml) tiếp đó bổ

sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (20-50%) trong 10 phút. Các phần cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (36,1mg, 0,087mmol, hiệu suất 12,01%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,04 - 2,10 (m, 6 H) 2,88 (s, 3 H) 2,98 - 3,17 (m, 4 H) 3,87 (s, 4 H) 5,95 - 6,06 (m, 1 H) 6,70 - 6,77 (m, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H). MS(ES+) m/e 413,8 [M+H]⁺.

Ví dụ 78

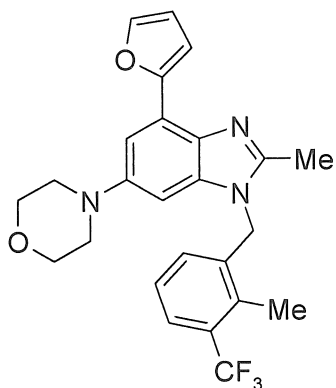


Điều chế 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholinyl)-4-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 62 (200mg, 0,427mmol), 2-thazolyl kẽm bromua (1,708ml, 0,854mmol) và Pd(Ph₃P)₄ (49,4mg, 0,043mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1,5ml) được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 110°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và CHCl₃, rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế trên silicagel (ISCO, 0-70% EtOAc trong hexan, sau đó 0-10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra sản phẩm mong muốn (127mg,

0,255mmol, hiệu suất 59,8%) dưới dạng bột màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,97 (d, $J=3,28\text{Hz}$, 1 H), 7,55 (d, $J=3,54\text{Hz}$, 1 H), 7,45 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 7,32 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1 H), 7,03 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 6,74 (d, $J=1,77\text{Hz}$, 1 H), 6,35 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 2,95 - 3,07 (m, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H). MS(ES+) m/e 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

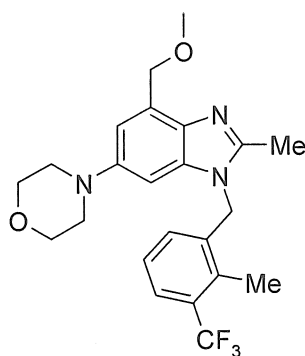
Ví dụ 79



Điều chế 4-(2-furanyl)-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 62 (200mg, 0,427mmol), axit 2-furanyl-boronic (71,7mg, 0,641mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (34,9mg, 0,043mmol) và natri cacbonat (91mg, 0,854mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (DME) (2,5ml) và nước (0,5ml) được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở 100°C . Hỗn hợp này được rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Bã được tinh chế bằng RP-HPLC (Gilson, 25-65% Axetonitril trong nước, thêm 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (48,5mg, 0,104mmol, hiệu suất 24,43%) dưới dạng bột màu trắng (việc tách tạp chất là khó khăn, phần đầu của đỉnh được loại bỏ làm giảm hiệu suất toàn phần). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,51 - 7,63 (m, 3 H), 7,42 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1 H), 7,12 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 6,60 (dd, $J=3,28$, 1,77Hz, 1 H), 6,51 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H), 6,49 (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,80 - 3,94 (m, 4 H), 3,12 - 3,22 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H). MS(ES+) m/e 456,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

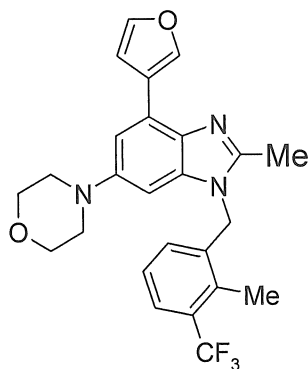
Ví dụ 80



Điều chế 2-metyl-4-[(metyloxy)metyl]-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp chứa [2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-yl]metanol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 43 (160mg, 0,381mmol), trong N,N-dimetylformamit (DMF) (15ml), natri hydrua (30,5mg, 0,763mmol) được thêm vào và tiếp đó bổ sung metyl iodua (0,048ml, 0,763mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Một lượng natri hydrua nữa (30,5mg, 0,763mmol) và metyl iodua (0,048ml, 0,763mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa, sau đó nước (70ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô (MgSO_4) và cô. Chất thô được tinh chế ISCO (0~2% MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,00 - 3,07 (m, 4 H) 3,37 (s, 3 H) 3,68 - 3,75 (m, 4 H) 4,76 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 6,32 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 6,88 (m, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,60 (d, 1 H). MS(ES⁺) m/e 434,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

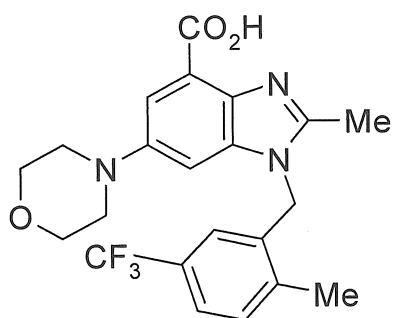
Ví dụ 81



Điều chế 4-(3-furanyl)-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol

Hỗn hợp bao gồm 4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 62 (200mg, 0,427mmol), axit 3-furanyl boronic (47,8mg, 0,427mmol), natri cacbonat (91mg, 0,854mmol) và sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,9mg, 0,043mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (DME) (2,5ml) và nước (0,5ml) được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở 100°C. Hỗn hợp này được rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi. Quan sát thấy chỉ chuyển hóa một phần (khoảng 50%) bằng phép phân tích LC/MS. Bã được tinh chế bằng RP-HPLC (Gilson, 25-65% Axetonitril trong nước, thêm 0,1% TFA) thành sản phẩm mong muốn (28mg, 0,060mmol, hiệu suất 14,11%) dưới dạng bột màu trắng (khó tách tạp chất, phần đầu đỉnh được loại bỏ làm giảm hiệu suất toàn phần, ngoài việc quan sát thấy sự chuyển hóa một phần). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 7,58 (d, *J*=7,58Hz, 1 H), 7,55 (t, *J*=1,52Hz, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,02 (d, *J*=1,26Hz, 1 H), 6,52 (d, *J*=7,83Hz, 1 H), 6,48 (d, *J*=2,02Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,80 - 3,97 (m, 4 H), 3,07 - 3,21 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H). MS(ES⁺) m/e 456,0 [M+H]⁺

Ví dụ 82

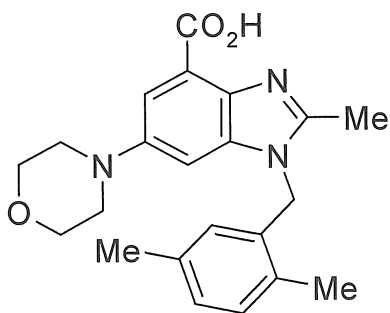


Điều chế axit 2-metyl-1-{[2-metyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,3g,

1,090mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 2-metyl-5-(triflometyl)benzyl bromua (0,552g, 2,179mmol) và kali cacbonat (0,452g, 3,27mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml) tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (25-55%) trong 10 phút. Các phần cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (120,1mg, 0,277mmol, hiệu suất 25,4%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,79 - 3,88 (m, 4 H) 5,84 (s, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=2,27Hz, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,86 (d, 1 H). MS(ES+) *m/e* 433,8 [M+H]⁺.

Ví dụ 83

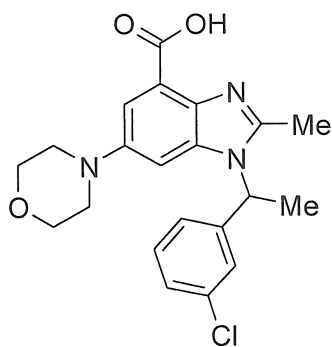


Điều chế axit 1-[(2,5-dimetylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 2-metyl-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-

carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 2,5-dimetylbenzyl bromua (0,289g, 1,453mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml), tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (15-50%) trong 10 phút. Các phần cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (96,4mg, 0,254mmol, hiệu suất 35,0%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,13 - 3,27 (m, 4 H) 3,78 - 3,86 (m, 4 H) 5,70 (s, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,09 (d, $J=7,83\text{Hz}$, 1 H) 7,20 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 1 H) 7,25 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1 H) 7,83 (d, 1 H). MS(ES+) m/e 379,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

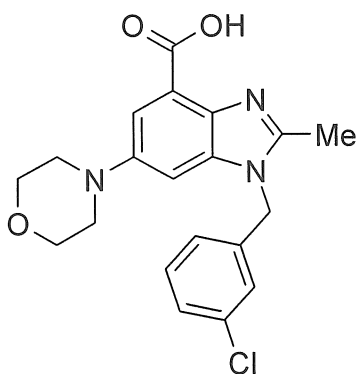
Ví dụ 84



Điều chế axit 1-[1-(3-clophenyl)etyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa methyl 2-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 1-(1-bromoethyl)-3-clobenzen (0,203ml, 1,453mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml), tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (10-40%) trong 10 phút. Các phần cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn (70,5mg, 0,176mmol, hiệu suất 24,27%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,04 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 3 H) 2,78 (br. s., 4 H) 3,02 (s, 3 H) 3,78 (br. s., 4 H) 5,95 - 6,06 (m, 1 H) 6,49 (br. s., 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 3 H) 7,57 (m, 1 H). MS(ES+) m/e 399,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 85

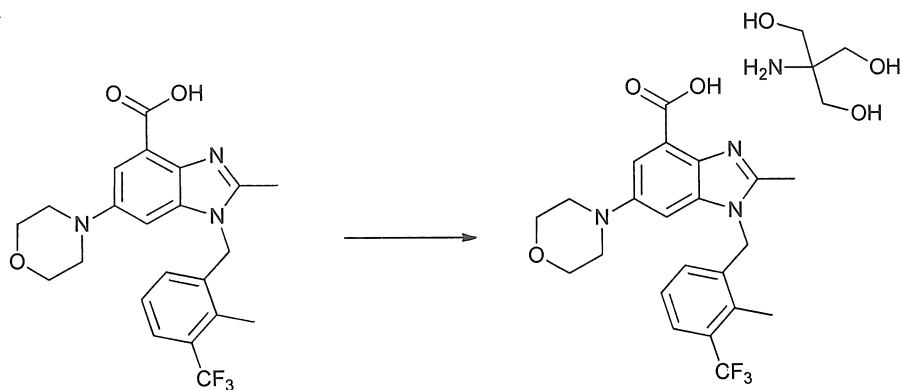


Điều chế axit 1-[(3-clophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-

4-carboxylic

Dung dịch chứa methyl 2-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26, bước d (0,2g, 0,726mmol) trong N,N-dimethylformamit (DMF) (10ml) được bổ sung 1-(bromomethyl)-3-clobenzen (0,190ml, 1,453mmol) và kali cacbonat (0,301g, 2,179mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Bã được tinh chế trên hệ tinh chế Biotage Isolera có sử dụng cột Biotage 10g SNAP silicagel và rửa giải bằng gradien DCM đến 5% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột. Hợp chất mong muốn được thu hồi và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10,00ml), tiếp đó bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (20ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu xám được tách ra. Lọc nước được phát hiện là chứa một lượng đáng kể sản phẩm và làm bay hơi. Cả chất rắn và bã được tinh chế bằng HPLC pha đảo có gradien axetonitril (0,1%TFA) và nước (0,1%TFA, thể tích) (5-50%) trong 10 phút. Các phần cắt phân đoạn thích hợp được thu hồi và làm bay hơi tạo thành sản phẩm mong muốn (37,5mg, 0,097mmol, hiệu suất 13,38%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,93 (br. s., 3 H) 3,05 (br. s., 4 H) 3,77 - 3,85 (m, 4 H) 5,55 (br. s., 2 H) 6,88 (s, 1 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 3 H). MS(ES+) m/e 385,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 86



Điều chế muối 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol của axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic

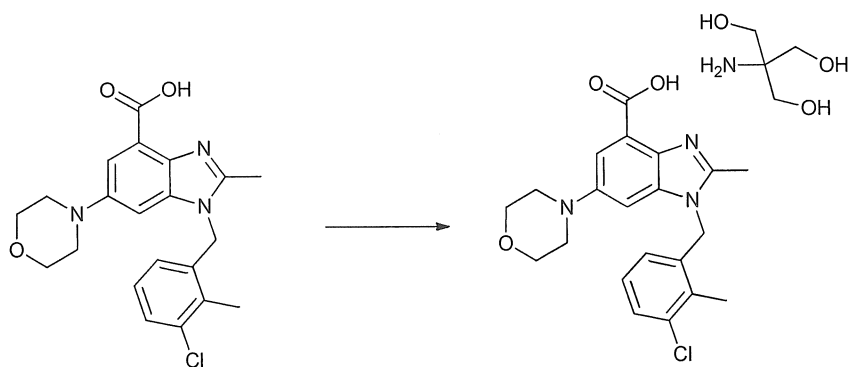
Điều chế mầm tinh thể - Mẻ 1: Axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic (52,9mg, 0,122mmol) được bổ sung metanol (2,0ml). Huyền phù đặc này được bổ sung trometamin (2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol) (dung dịch 3,0M trong nước, 1,0 đương lượng). Huyền phù đặc được gia nhiệt đến 60°C và giữ khuấy trộn ở 60°C trong 3 giờ. Sau đó, huyền phù đặc được làm nguội từ từ (0,1°C/phút) đến 20°C. Khi nhiệt độ của huyền phù đặc lên tới 20°C, huyền phù đặc được giữ khuấy trộn ở 20°C trong 8 giờ. Chất rắn tinh thể được tách ra bằng cách lọc chân không. Thu được 57,2mg muối mong muốn (hiệu suất 85%).

Điều chế mầm tinh thể - Mẻ 2: Axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic (353,0mg), metanol (14,0ml) được thêm vào. Huyền phù đặc được gia nhiệt đến 60°C và trometamin (dung dịch 3,0M trong nước, 1,0 đương lượng) được bổ sung theo bốn phần phân ước trong 15 phút, tiếp đó bổ sung mầm tinh thể của muối trometamin tinh thể thu được từ mẻ 1. Huyền phù đặc được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, làm nguội (1°C/phút) đến 20°C, và khuấy ở 20°C trong 8 giờ. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc chân không, làm khô ở 60°C trong chân không trong 5 giờ. Thu được 401,5mg muối trometamin (hiệu suất ~88,9%).

Mẻ 3: Axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic (40,0g, 92mmol) được tạo huyền phù trong metanol

(1,6 lít) trong bình ba cổ đáy tròn dung tích 3 lít. Huyền phù tạo ra được gia nhiệt đến 60°C, trộn trên bề nước có thiết bị bay hơi quay buchii và tris(hydroxymetyl)aminometan (dung dịch 3M trong nước) (0,031 lít, 92mmol) được bổ sung làm bốn phần phân ước vào trong 15 phút, tiếp đó bổ sung mầm tinh thể như được tạo ra bằng phương pháp tương tự với Ví dụ 86, Mẻ 2, nêu trên (108mg). Huyền phù này được khuấy (bình phản ứng được quay trên thiết bị quay buchii) ở 60°C trong 3 giờ, sau đó làm nguội (~1°C/phút) đến 20°C (nhiệt độ trong phòng), sau đó khuấy từ ở 20°C (nhiệt độ trong phòng) trong 8 giờ. Chất rắn màu trắng tạo ra được tách ra bằng cách lọc chân không, làm khô trong chân không ở 60°C trong 8 giờ để tạo ra muối 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol của axit 2-metyl-1-1-[[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic (1:1) (47,76g, 86mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Cả hai phổ NMR proton và LCMS đều phù hợp với cấu trúc đề xuất. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,61 (d, J=7,83Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,27Hz, 1 H) 7,17 - 7,33 (m, 2 H) 6,33 (d, J=7,83Hz, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 3,66 - 3,80 (m, 4 H) 2,98 - 3,15 (m, 4 H) 2,50 - 2,58 (m, 10 H) 2,43 (s, 3 H); LCMS m/z MH⁺ =434,3.

Ví dụ 87



Điều chế muối 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol của axit 1-(3-(clometyl)-2-metylbenzyl)-2-metyl-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylic

Axit 1-(3-clo-2-metylbenzyl)-2-metyl-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylic (10g, 25,01mmol) được tạo huyền phù trong metanol (400ml) trong bình đáy tròn dung tích 1 lít. Huyền phù tạo ra được gia nhiệt đến 60°C bằng cách sử dụng bề nước có thiết bị làm bay hơi quay Buchii (không hút chân không) và tris(hydroxymetyl)aminometan (dung dịch 3M trong nước) (8,34ml, 25,01mmol)

được bổ sung làm 4 phần phân ước vào trong 15 phút. Huyền phù này được khuấy (bình phản ứng được quay trên thiết bị quay Buchii) ở 60°C trong 3 giờ, sau đó làm nguội (~1°C/phút) đến 20°C (nhiệt độ trong phòng), sau đó khuấy từ ở 20°C (nhiệt độ trong phòng) trong 15 giờ. Chất rắn màu trắng tạo ra được tách ra bằng cách lọc chân không, làm khô trong chân không ở 65°C trong 18 giờ để tạo ra muối 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol của axit 1-(3-clo-2-metylbenzyl)-2-metyl-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylic (11,1g, 21,09mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES+) m/e: 400,0, 402,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,16 (d, *J*=2,27Hz, 1 H) 7,05 (t, *J*=7,96Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=7,58Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 3,36 (s, 6 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 2,47 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H).

Thử nghiệm sinh học

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm theo các thử nghiệm dưới đây và được phát hiện là chất ức chế PI3 kinaza, cụ thể là PI3Kβ. Hoạt tính (IC₅₀) của các hợp chất lấy làm ví dụ đối với PI3Kβ nằm trong khoảng từ 1nM đến 10μM. Phần lớn các hợp chất này đều có IC₅₀ dưới 500nM; Hầu hết hoạt chất có IC₅₀ dưới 10 nM. Giá trị IC₅₀ có thể được chuyển đổi hóa và được thể hiện dưới dạng giá trị pIC₅₀.

Thử nghiệm profil HTRF In vitro đối với việc ức chế PI3K

Thử nghiệm profil PI3-kinaza được phát triển để đo mức ức chế phụ thuộc hợp chất của các isoform alpha, beta, delta, và gama của PI3K trong thử nghiệm xúc tác *in vitro*. Thử nghiệm này được phát triển và tối ưu hóa từ kit được sản xuất bởi Upstate (Millipore catalog # 33-017). Nói ngắn gọn thì quá trình này sử dụng phức chất HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence energy transfer) đã được điều chế trước giữa bốn thành phần gắn kết: 1) PIP3 đã được biotinyl hóa, 2) vùng đồng nhất pleckstrin (PH: pleckstrin homology) được đánh dấu bởi GST, 3) kháng thể đơn dòng kháng GST được đánh dấu bởi Europi, và 4) Streptavidin-Allophycocyanin (APC). PIP3 tự nhiên được tạo ra bởi tác dụng PI 3-Kinaza thay thế biotin-PIP3 từ vùng PH, tạo ra sự phân tách phức chất HTRF và có sự giảm tín hiệu huỳnh quang. Dạng thử nghiệm này là tương tự đối với tất cả bốn isoform của

PI3K; sự khác biệt nằm ở nồng độ enzym được sử dụng để đạt được tín hiệu mạnh nhất. Thử nghiệm alpha và delta được chạy ở nồng độ enzym bằng 400pM; thử nghiệm beta được chạy ở nồng độ enzym bằng 200pM và thử nghiệm gama được chạy ở nồng độ enzym bằng 1nM. Ngoài ra, các thử nghiệm alpha, beta và delta được thực hiện cùng với NaCl 150mM, trong lúc đó thử nghiệm gama lại không sử dụng NaCl. Nồng độ ATP bằng 100uM trong các thử nghiệm alpha, beta, và delta và nồng độ ATP bằng 15uM trong thử nghiệm gama. Tất cả các phản ứng được chạy với nồng độ PIP2 bằng 10uM.

Các hợp chất được pha loãng hàng loạt (3 lần trong 100% DMSO) qua đĩa gốc polypropylen có 384 lỗ từ cột 1 đến cột 13 và cột 13 đến cột 24 để tạo ra 11 nồng độ đối với mỗi hợp chất thử nghiệm. Cột 6 và 18 chỉ chứa DMSO. Khi việc chuẩn độ được thực hiện, 0,05µl được chuyển vào đĩa thử nghiệm thể tích thấp có 384 lỗ (Greiner 784076). Đĩa thử nghiệm này chứa ba đối chứng được lý (chất ức chế PI3K đã biết) và 3 đối chứng thử nghiệm 3: (1) Enzym không chứa chất ức chế; (2) Chất đệm không chứa enzym, và (3) chất đệm không chứa enzyme chứa thêm PIP3 tự nhiên. DMSO được cho vào tất cả các lỗ ở cột 6 và 18. PIP3 được bổ sung ở nồng độ 40µM trong dung dịch đệm phản ứng 1X (1µl dung dịch PIP3 200µM) vào các hàng xen kẽ của cột 18 (các lỗ B, D, F, H, J, L, N, P ở cột 18). Phản ứng kiểm soát không enzym được chạy ở các lỗ 18 A, C, E, g, I, K, M, O (0,1µl 100% DMSO).

Thử nghiệm profin PI3-kinaza được tối ưu hóa bằng cách sử dụng kit HTRF được cung cấp bởi Upstate (Millipore). Kit thử nghiệm này chứa bảy chất phản ứng: 1) 4X Chất đệm phản ứng; 2) PIP2 tự nhiên (cơ chất); 3) Dung dịch dừng phản ứng Stop A (EDTA); 4) Dung dịch dừng phản ứng Stop B (Biotin-PIP3); 5) hỗn hợp phát hiện A (Streptavidin-APC); 6) Hỗn hợp phát hiện B (kháng GST được đánh dấu Eu thêm vùng PH được đánh dấu GST); 7) Hỗn hợp phát hiện C (KF). Ngoài ra, các chất sau có được hoặc mua được: PI3Kinaza (được điều chế bởi GSK BR&AD), dithiothreitol (Sigma, D-5545), Adenosin-5'-triphosphat (ATP, Teknova cat. # A0220), PIP3 tự nhiên (muối 1,2-dioctanoyl-sn-glyxero-3-[phosphoinositol-3,4,5-triphosphat] tetraamoni (Avanti polar lipids, 850186P), DMSO (Sigma, 472301).

Chất đệm phản ứng PI3Kinaza được điều chế bằng cách làm loãng dung dịch gốc bằng nước khử ion với tỷ lệ 1:4. DTT mới được điều chế được thêm vào ở nồng độ cuối cùng bằng 5mM vào ngày sử dụng. Thêm enzym và việc ủ sơ bộ hợp chất được khơi mào bằng cách bổ sung 2,5µl PI3K (ở nồng độ gấp 2 lần nồng độ ban đầu của nó) trong chất đệm phản ứng 1X vào tất cả các lỗ bằng cách sử dụng máy Multidrop Combi. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung 2,5µl dung dịch cơ chất 2X (PIP2 và ATP trong chất đệm phản ứng 1X) bằng cách sử dụng máy Multidrop Combi. Đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 2,5µl dung dịch dừng phản ứng (Stop A và Stop B đã được trộn trước ở tỷ lệ tương ứng 5:1) vào tất cả các lỗ bằng cách sử dụng máy Multidrop Combi. Sau đó, hỗn hợp phản ứng đã được làm dừng phản ứng được xử lý để phát hiện sự hình thành sản phẩm bằng cách bổ sung 2,5µl dung dịch phát hiện vào tất cả các lỗ bằng cách sử dụng máy Multidrop Combi (hỗn hợp phát hiện C, hỗn hợp phát hiện A, và hỗn hợp phát hiện B được trộn với nhau theo tỷ lệ 18:1:1, nghĩa là: để nhận được tổng thể tích 6000µl, thêm 5400µl hỗn hợp phát hiện C, 300µl hỗn hợp phát hiện A, và 300µl hỗn hợp phát hiện B trộn với nhau. Lưu ý: Dung dịch này nên được điều chế 2 giờ trước khi sử dụng). Sau 1 giờ ủ trong bóng tối, tín hiệu HTRF được đo trên máy đọc đĩa Envision đặt ở bước sóng kích thích 330nm và bước sóng phát hiện phát xạ kép ở 620nm (Eu) và 665nm (APC).

Mức tổn thất tín hiệu HTRF là do sự thay thế PIP3 được biotinyl hóa ở vùng PH bởi việc chuyển hóa PIP2 thành PIP3 phụ thuộc PI3K. Mức tổn thất của tín hiệu là không tuyệt tính về cả mức tăng sản phẩm và thời gian. Sự phát hiện không tuyến tính sẽ ảnh hưởng đến độ chính xác của việc tính IC_{50} ; do đó, cần có yếu tố hiệu chỉnh để thu được các giá trị IC_{50} chính xác hơn. Việc hiệu chỉnh này được bắt nguồn từ các chuẩn thử nghiệm trong các lỗ của cột 6 và 18 của đĩa thử nghiệm.

Toàn bộ số liệu được tính bằng cách sử dụng tỷ lệ tín hiệu huỳnh quang của chất cho (APC) với chất nhận (Europi) ở mỗi lỗ trên đĩa thử nghiệm. Mức ức chế (%) đối với mỗi nồng độ hợp chất được tính như sau: % ức chế = $100 * (\text{tỷ lệ huỳnh quang} - \text{CtrlB}) / (\text{CtrlA} - \text{CtrlB})$, trong đó CtrlA= phản ứng (-) PI3Kinaza và CtrlB= PI3Kinaza + DMSO.

Sau đó, IC_{50} được tính bằng cách làm khớp số liệu % ức chế với công thức: $\% \text{ Ức chế} = \min + (\max - \min) / (1 + ([\text{chất Ức chế}] / IC_{50})^n)$, trong đó $\min$ là % ức chế khi không có chất ức chế (thông thường bằng 0%), $\max$ là tín hiệu trong đối chứng (-) Enzym, và n là độ dốc Hill (thông thường bằng 1). Cuối cùng, IC_{50} được chuyển đổi thành pIC_{50} ($pIC_{50} = -\log(IC_{50})$), và giá trị pIC_{50} được hiệu chỉnh bằng cách sử dụng đối chứng đĩa và công thức dưới đây:

pIC_{50} (đã hiệu chỉnh) = pIC_{50} (thu được) + $\log_{10}((\text{CtrlA} - \text{CtrlB}) / (\text{CtrlB} - \text{CtrlC}))$, trong đó CtrlA và CtrlB là như được xác định trên đây và CtrlC = 10 μ M PI(3,4,5)P3, thay thế 100% PI(3,4,5)P3 đã được biotinyl hóa.

Nói chung, các hợp chất được liệt kê trong Bảng 1 được thử nghiệm theo các thử nghiệm được mô tả ở đây. Bảng 1 liệt kê giá trị pIC_{50} đối với một thử nghiệm hoặc trung bình của hai hoặc nhiều thử nghiệm với các ví dụ đã cho.

Bảng 1

Ví dụ số	MW	Giá trị trung bình PI3KB PIC50
3	414,51	6,7
5	373,46	8,8
11	401,51	8,7
13	420,34	8,1
14	406,32	8,5
15	375,45	9,0
17	389,48	8,6
18	408,31	8,0
20	401,47	8,2
22	420,30	7,8
25	424,51	9,6
31	433,43	8,2
32	401,30	7,9
35	402,46	7,2
38	420,30	7,0
39	456,48	9,2
41	399,50	8,8
43	419,45	8,3
50	455,44	8,9
53	453,85	9,3
54	486,42	8,6
58	425,50	8,2
59	399,88	8,2
63	468,32	9,0
70	469,42	9,7
72	435,86	8,8
73	407,50	7,6

Thử nghiệm tế bào – thử nghiệm ức chế sự phát triển của tế bào trong dòng tế bào khối u thiếu hụt PTEN kiểu đại hoặc PTEN

22 dòng tế bào khối u thiếu hụt Phosphatase và Tensin Homolog (PTEN) kiểu đại hoặc PTEN được nuôi cấy chung theo chỉ dẫn được cung cấp bởi nhà cung cấp tế bào American Type Culture Collection, Manassas, VA, cùng với 10% huyết thanh bào thai bò, 5% CO₂ và 37°C. Các tế bào được gieo trong bình T-75 hoặc T-175 từ 3 đến 4 ngày trước vào đĩa thử nghiệm 96 lỗ sao cho bình phản ứng có độ nhập dòng khoảng 70-80% vào thời gian thu tế bào. Các thể bào được thu bằng cách sử dụng 0,25% trypsin-EDTA (Invitrogen #25200056). Việc nhuộm màu loại

trừ Trypan Blue được sử dụng để xác định số tế bào.

Các tế bào có thể sống sót được ủ trong đĩa sạch, đáy phẳng 96 lỗ (BD #353075) trong điều kiện không phụ thuộc neo ở nồng độ 2000-10.000 tế bào mỗi lỗ phụ thuộc vào dòng tế bào. Để tạo ra điều kiện phát triển không phụ thuộc neo, dung dịch gốc 5% aga trong nước được điều chế và hấp để làm nóng chảy và vô khuẩn. Từ dung dịch 5% aga, dung dịch chứa 0,6% aga/môi trường + 10% huyết thanh bào thai bò (FBS) được điều chế để tạo ra lớp aga ở dưới đáy trong đĩa để ngăn ngừa sự bám dính của tế bào. 75 microlit dung dịch 0,6% aga-môi trường được cho vào mỗi lỗ trên đĩa. Sau khi hóa rắn, dung dịch tế bào chứa 266.870 đến 1.334.022 tế bào (phụ thuộc vào dòng tế bào) trong 10ml 0,3% aga/môi trường + 10% FBS được điều chế và 75µl huyền phù tế bào/môi trường/aga được cho vào đĩa. Sau khi lớp tế bào hóa rắn, 50µl môi trường + 10% FBS được cho lên phía trên tế bào. Dung dịch 0,3% Brij 35 (Sigma B4184) trong môi trường + 10% FBS được cho vào cột 12 làm đối chứng trừ nền. Tế bào được ủ qua đêm ở môi trường chứa 5% CO₂ và 37°C. Ngày tiếp theo, một đĩa đựng tế bào được xử lý vào thời điểm bổ sung hợp chất để xác định số lượng tế bào ban đầu (T = 0 hoặc T₀).

Để tạo ra đĩa chuẩn độ hợp chất, 15µl dung dịch hợp chất thu được ở Ví dụ 31 có nồng độ 2mM hoặc 20µl dung dịch hợp chất thu được ở ví dụ 31 có nồng độ 20mM được làm loãng trong đĩa polypropylen đáy trong suốt có 96 (BD #351190) bằng cách lần lượt sử dụng phương pháp chuẩn độ 10 điểm, 3 lần hoặc phương pháp chuẩn độ 20 điểm, 2 lần. 300 microlit môi trường dung dịch chứa hợp chất. 10 microlit mỗi lỗ của dịch pha loãng hàng loạt được cho vào tế bào và đĩa được ủ trong 6 ngày trong môi trường 5% CO₂ và 37°C. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong tất cả các lỗ là 0,15% và nồng độ cuối cùng cao nhất của hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 là 3,7µM hoặc 30,7µM.

Sau 6 ngày ủ, 20µl Alamar Blue (Invitrogen #DAL1100) được cho vào tế bào, ủ ở môi trường 5% CO₂ và 37°C trong 6 giờ và đĩa được đọc trên thiết bị Spectramax (Gemini EM) ở bước sóng 530nm (kích thích) và 590nm (phát xạ) với điểm cắt tự động bị bất hoạt. Để phân tích đường cong đáp ứng liều lượng-ức chế sự phát triển tế bào, số liệu được vẽ dưới dạng phần trăm mẫu đối chứng được xử

ký bằng DMSO (mẫu DMSO được đặt ở 100%). Đáp ứng tế bào được xác định đối với hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 và hợp chất đối chứng bằng cách làm khớp đáp ứng nồng độ với đường cong 4 thông số bằng cách sử dụng phần mềm XLfit và xác định nồng độ ức chế 50% của cửa sổ Y_{max} - Y_{min} (EC_{50}). EC_{50} là điểm giữa của cửa sổ tác dụng hoạt chất (giữa đoạn bằng Y_{max} và đoạn bằng Y_{min} của hợp chất) và thể hiện nồng độ của hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31, tại đó quan sát được 50% tác dụng tối đa của nó. Các giá trị thu được từ các lỗ chứa 0,3% Brij 35 (trong điều kiện không phụ thuộc neo) được trừ từ tất cả các mẫu để hiệu chỉnh nhiễu.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2 chứng minh rằng các dòng đa tế bào có sự tổn thất chất ức chế khối u PTEN là nhạy cảm, trong lúc một số dòng tế bào khối u PTEN kiểu dại là nhạy cảm.

Bảng 2

Thử nghiệm phát triển khối u trên aga mềm không phụ thuộc neo						
Dòng tế bào	Nguồn	Dạng	Đột biến PTEN /số hiệu bản sao	Phân tích Westen PTEN	Hợp chất	
					EC ₅₀ (nM) ± StDev	Ymin ± StDev
BT549	Vú	carxinom	p.V275fs*1	Không protein	7 ± 2	52 ± 7
WM-115	Da	u hắc sắc tố	p,165fs*	Không protein	8 ± 3	54 ± 1 4
C32	Da	u hắc sắc tố	p,55fs*	Không protein	8 ± 2	20 ± 1 4
SW1783	CNS	u nguyên bào đệm	p.R233*	Không protein	10 ± 3	69 ± 4
UM-UC-3	bàng quang	chuyển tiếp	Tổn thất	Không protein	10 ± 8	83 ± 2 9
SW1088	CNS	u nguyên bào đệm	Tổn thất	Không protein	12 ± 6	36 ± 8
H4	CNS	u nguyên bào đệm	Tổn thất	Không protein	12 ± 8	55 ± 1 8
CHL-1	Da	u hắc sắc tố	Kiểu đại	Protein	14 ± 6	82 ± 2
UACC-62	da	u hắc sắc tố	p.P248fs*5	Không protein	23 ± 27	76 ± 1 8
HCC19377	vú	carxinom	Tổn thất	Không protein	24 ± 8	67 ± 8
PC-3	tiền liệt tuyến	carxinom	Tổn thất	Không protein	27 ± 12	82 ± 1 3
HCC70	Vú	carxinom	p.F90fs*9	Không protein	53 ± 21	27 ± 8
MDA-MB-468	Vú	carxinom	p.?, L70Fs*7	Không protein	89 ± 55	44 ± 6
HCC1395	Vú	carxinom	p.N212fs*3	Không protein	114 ± 53	26 ± 9
U-87MG	CNS	u nguyên bào đệm	p.?	Không protein	2975 ± 2771	34 ± 18
BT474	Vú	carxinom	Kiểu đại	Protein	3360 ± 868	75 ± 3
U251	CNS	u nguyên bào đệm	p.E242fs*15	Không protein	18996 ± 8625	80 ± 17
HCC1954	Vú	carxinom	Kiểu đại	Protein	>30722	>80
Colo205	kết tràng	carxinom	Kiểu đại	ND	>30722	>80
HCT-116	kết tràng	carxinom	Kiểu đại	ND	>30722	>80
SKOV-3	buồng trứng	adenocarxi nom	Kiểu đại	ND	>30722	>80
LOXIMVI	da	u hắc sắc tố	Kiểu đại	Protein	>30722	>90

p.? thể hiện sự đột biến ở vị trí ghép nối

Thử nghiệm in vivo

Ước chế khối u phụ thuộc nồng độ

Hoạt tính của hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 chống lại PC-3 (dòng tế bào carcinom tiền liệt tuyến mã hóa thiếu hụt PTEN protein) được đánh giá *in vivo* trên mô hình chuột nhắt dị ghép. Chuột nhắt mang khối u PC-3 được tạo ra bằng cách tiêm dưới da ở sườn chuột nhắt cái trụi lông (Charles River – Wilmington; chủng Crl: CD-1-Foxn1) $2,5 \times 10^6$ tế bào PC-3 được tạo huyền phù theo tỷ lệ 1:1 trong Matrigel. Một nhóm chuột, mỗi con khoảng 19 tuần tuổi được cấy tế bào với liều lượng 100, 30, và 10mg/kg và nhóm chuột khác, mỗi con khoảng 11 tuần tuổi được cấy tế bào với liều lượng 10, 3, và 1mg/kg.

Chuột nhắt mang dị ghép PC-3 được lấy ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng thuốc với n=8 dựa trên thể tích khối u 29 (100, 30, và 10mg/kg) hoặc 28 (1, 3, 10mg/kg) ngày sau khi tế bào khối u được cấy vào. Việc điều trị chuột nhắt bắt đầu vào ngày hôm sau và tiếp tục trong 21 ngày. Chuột được nhận hợp chất hoặc chất dẫn ở liều lượng 10ml/kg mỗi ngày một lần bằng cách cho sử dụng bằng ống thông qua đường miệng.

Sự phát triển của khối u được đo hai lần mỗi tuần theo hai chiều bằng thước kẹp có du xích; kích thước dài nhất được xác định là chiều dài (l), và chiều rộng (w) được đo vuông góc với chiều dài. Thể tích khối u (V) được tính bằng cách sử dụng công thức sau: $V = (\frac{1}{2})lw^2$. Giá trị trung bình của thể tích khối u được sử dụng để so sánh các nhóm điều trị. Trạng thái bệnh ổn định đối với nghiên cứu này được xác định là thể tích khối u trong quá trình sử dụng hợp chất gần như không tăng hoặc giảm mà tương tự với thể tích trước khi sử dụng hợp chất so sánh với nhóm được sử dụng chất dẫn, trong đó thể tích khối u tiếp tục tăng trong quá trình nghiên cứu. Sự làm chậm lại quá trình phát triển khối u được xác định khi thể tích khối u được giảm đi trong quá trình sử dụng hợp chất so với thể tích khối u của nhóm được cho sử dụng chất dẫn.

Kết quả chứng minh rằng việc điều trị chuột nhắt trụi lông cái mang dị ghép PC-3 tiền liệt tuyến bằng hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 với liều lượng 10, 30, và 100mg/kg trong 21 ngày làm cho tình trạng bệnh ổn định với liều lượng 1 và

3mg/kg tạo ra sự làm chậm phát triển khối u so với nhóm sử dụng chất dẫn trong quá trình điều trị.

B) Tác dụng dược động học

Hoạt tính của hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 chống lại PC-3 (dòng tế bào carcinom tiền liệt tuyến mã hóa thiếu hụt PTEN protein) được đánh giá *in vivo* trên mô hình chuột nhắt dị ghép. Chuột nhắt mang khối u PC-3 (Charles River – Wilmington; chủng Crl: CD-1-Foxn1, khoảng 6 tuần tuổi) được tiêm dưới da ở sườn 2ml tế bào PC-3 (carcinom tiền liệt tuyến người) trộn theo tỷ lệ 1:1 với Matrigel. Các khối u được để phát triển trong khoảng 5 tuần.

Chuột nhắt mang dị ghép PC-3 được cho sử dụng hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 với lượng 3mg/kg hoặc hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 với lượng 10mg/kg và bị giết bằng cách sử dụng cacbon dioxit sau 1, 2, 4, 6, 8, 10, và 24 giờ (n=3 chuột/nhóm điều trị/thời điểm); một nhóm 3 chuột mang dị ghép PC-3 được cho sử dụng chất dẫn và bị giết sau 2 giờ. Khối u được cắt ra. Một nửa của mỗi khối u ngay lập tức được xử lý bằng Medicon (BD Catalog # 340592) trong 1ml dung dịch đệm phân giải Meso-Scale Discovery (MSD) cùng với chất ức chế proteaza (Roche complete protease cocktail, cat# 04 693 116 001) và chất ức chế phosphatasa (Sigma, cat # P2850 và P-5726) trong từ 30 đến 60 giây và chuyển vào ống nghiệm Eppendorf 1,5ml. Ống nghiệm được giữ trên nước đá cho tới khi chúng được ly tâm trong 10 phút ở 4°C ở tốc độ tối đa trong máy ly tâm làm lạnh để bàn.

Dịch tan khối u được làm loãng hàng loạt trong đĩa polypropylene 96 lỗ trên nước đá. Dịch tan (150µl) được cho vào hàng 1; hàng 2-12 được bổ sung 75µl dung dịch đệm phân giải hoàn toàn Meso Scale Discovery (MSD) (được cung cấp trong kit MSD; # K15100D-3). Mẫu được làm loãng hàng loạt 2 lần qua đĩa bằng cách chuyển liên tục 75µl qua hàng 11; hàng 12 chỉ chứa dung dịch đệm phân giải. Đĩa thử nghiệm MSD Multi-Spot (toàn bộ kit phân giải tế bào: Phospho(ser473), Total AKT Assay, catalog # K15100D-3) được chen bằng 150µl dung dịch chen A 3% qua đêm ở 4°C bằng máy lắc trước khi rửa 4 lần bằng 200µl dung dịch đệm rửa MSD Tris. 50 microlit dịch phân giải đã được làm loãng hàng loạt được nhỏ bằng pipet vào đĩa MSD đã được phong bế, đặt lại, và ủ qua đêm ở 4°C, kết hợp lắc. Đĩa

được rửa bằng dung dịch đệm Tris sau đó. Kháng thể phát hiện được bổ sung (25µl/lỗ) nồng độ cuối cùng bằng 10nM trong 1ml dung dịch phong bế A và 2ml dung dịch đệm rửa Tris và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, kết hợp lắc. Đĩa được rửa như mô tả trên đây, trước khi bổ sung 150µl dung dịch đệm đọc MSD và đọc ngay trên máy đọc đĩa 6000 MSD. Toàn bộ các thao tác được thực hiện phù hợp với các thủ tục PA0079 và PA0271 của Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật (IACUC).

Giá trị của nhóm đối chứng không sử dụng dịch tan ở cột 12 được lấy trung bình và sử dụng làm nền để trừ đi giá trị của tất cả các lỗ. P/T AKT được tính như sau: (tín hiệu phospho AKT(Ser473))/[(tín hiệu phospho AKT(Ser473)) + (tổng tín hiệu AKT)]. Giá trị từ 3 điểm trong mỗi dòng của mẫu được làm loãng được xác định như trong khoảng tuyến tính phát hiện được tính trung bình để thể hiện mỗi giá trị P/T AKT của mẫu. Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của giá trị P/T AKT của mỗi nhóm có 3 chuột được xác định. % ức chế được tính đối với mỗi nhóm như sau: $100 - [(\text{giá trị P/T AKT của mẫu}) / (\text{giá trị P/T AKT của chất mang})] * 100$.

Hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 31 thể hiện sự ức chế phụ thuộc liều lượng của chất đánh dấu được động học pAKT (pAKT/tAKT).

Các tài liệu tham chiếu bổ sung:

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được thử nghiệm để xác định hoạt tính ức chế của chúng ở PI3K α , PI3K δ , PI3K β và PI3K γ theo công bố đơn quốc tế số WO2009/039140.

Dược chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm các chất ức chế PI3 kinaza ở động vật có vú, cụ thể là người, cần điều trị.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh liên quan tới sự ức chế PI3 kinaza, cụ thể là: bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh tim-mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm tụy, suy đa cơ quan, bệnh thận, kết tụ tiểu cầu, bệnh ung thư, khả năng di động của tinh trùng, thải ghép, thải bỏ mảnh ghép và tổn thương phổi và các tình trạng bệnh lý khác cần điều hòa/ức chế PI3 kinaza, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối, hydrat, solvat hoặc tiền dược chất được dụng của nó với lượng hữu hiệu.

Hợp chất có công thức (I) còn được dùng cho phương pháp điều trị các tình trạng bệnh nêu trên nhờ tác dụng của chúng như là chất ức chế PI3. Thuốc này có thể được sử dụng bởi bệnh nhân cần điều trị bằng đường sử dụng thông thường bất kỳ, kể cả, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong tĩnh mạch, trong cơ, đường miệng, dưới da, trong chân bì và đường ngoài tiêu hóa.

Ví dụ về chế phẩm viên nang

Dạng phân liều dùng qua đường miệng để sử dụng theo sáng chế được bào chế bằng cách nạp các thành phần vào hai vỏ nang gelatin cứng chuẩn theo tỷ lệ như được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Thành phần	Lượng
Hợp chất của Ví dụ 1	25mg
Lactosa	55mg
Bột talc	16mg
Magie stearat	4mg

Ví dụ về dược phẩm dùng theo đường ngoài tiêu hóa bằng cách tiêm

Dạng thuốc tiêm để sử dụng theo sáng chế được bào chế bằng cách khuấy hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 1 với lượng 1,5% trọng lượng trong dung dịch propylen glycol 10% thể tích trong nước.

Ví dụ về dược phẩm viên nén

Sucroza, canxi sulfat dihydrat và chất ức chế PI3K như được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây, được trộn và tạo hạt theo tỷ lệ được thể hiện với dung dịch gelatin 10%. Hạt ướt được sàng lọc, làm khô, trộn với tinh bột, bột talc và axit stearic; sàng và ép thành viên nén.

Bảng 4

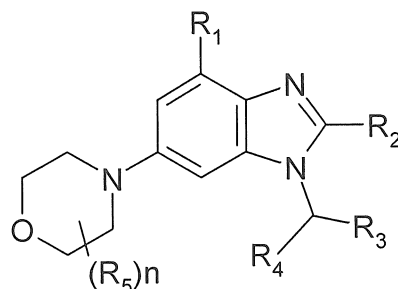
Thành phần	Lượng
Hợp chất của Ví dụ 1	20mg
Canxi sulfat dehydrat	30mg

Sucroza	4mg
Tinh bột	2mg
Bột talc	1mg
Axit stearic	0,5mg

Trong khi các phương án ưu tiên theo sáng chế được giải thích như trên đây, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các chi dẫn chính xác được mô tả ở đây và rằng quyền thực hiện tất cả các sự cải biến nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây được bảo toàn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, -CN, -NH₂, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, và heteroaryl trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl;

R_2 được chọn từ H, -NHRa, alkoxy, halogen, -CF₃, -CHF₂, và C_{1-6} alkyl;

R_3 được chọn từ aryl và heteroaryl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này có thể được thế bằng một đến ba nhóm Rc;

R_4 được chọn từ H hoặc Ra;

mỗi nhóm R_5 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm Ra độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl;

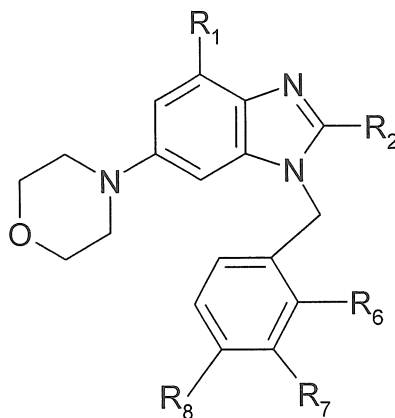
Rb được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, và SO₂Me;

mỗi nhóm Rc độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, -CF₃, và hydroxy; và

n nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (I) (C):



(I) (C)

trong đó:

mỗi nhóm trong số R_6 , R_7 , và R_8 độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, $-CF_3$, và hydroxyl, hoặc R_6 và R_7 cùng nhau tạo thành aryl hoặc heteroaryl có hai vòng, hoặc R_7 và R_8 cùng nhau tạo thành aryl hoặc heteroaryl có hai vòng;

3. Hợp chất được chọn từ:

2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol,

2-etyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-ol,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-(1-metyletyl)-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-ol,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-4-flo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-etyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-ol,

4-flo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol,

2-etyl-4-flo-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol,

axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-etyl-4-flo-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol,

axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-

carboxylic,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazol,

2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol,

metyl 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,

metyl 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carbonitril,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carbonitril,

metyl 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(2-flo-3-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol,

metyl 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(5-quinoliny)metyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(5-quinoliny)metyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1-(2-naphtalenylmethyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 1-[(3,4-diclophenyl)methyl]-2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

2-methyl-1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-benzimidazol,

2-methyl-4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmethyl)-1H-benzimidazol,

1-[2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmethyl)-1H-benzimidazol-4-yl]etanon,

[2-methyl-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmethyl)-1H-benzimidazol-4-yl]metanol,

2-methyl-N-(metylsulfonyl)-6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmethyl)-1H-benzimidazol-4-carboxamit,

metyl 5-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-7-carboxylat,

metyl 1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 6-(4-morpholinyl)-1-(1-naphtalenylmethyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

metyl 1-[(3-clo-2-methylphenyl)methyl]-6-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

axit 1-[(2,3-diclophenyl)methyl]-6-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

1-{[2-methyl-3-(triflometyl)phenyl]methyl}-6-(4-morpholinyl)-2-(triflometyl)-1H-

benzimidazol-4-carboxamid,

metyl 6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

metyl 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol,

axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol,

1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzimidazol,

2-metyl-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol,

[2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-yl]metanol,

axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

axit 2-metyl-1-[(2-metylphenyl)metyl]-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylic,

etyl 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-carboxylat,

4-bromo-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

4-bromo-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

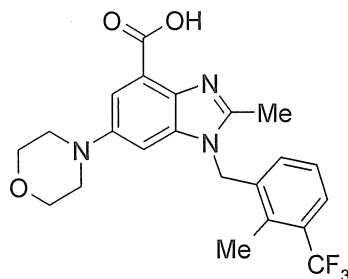
2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-benzimidazol,

metyl 2-clo-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat,
 metyl 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-
 benzimidazol-4-carboxylat,
 axit 2-clo-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-
 benzimidazol-4-carboxylic,
 metyl 2-(diflometyl)-5-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-7-carboxylat,
 axit 2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1-(1-naphtalenylmetyl)-1H-benzimidazol-4-
 carboxylic,
 axit 2-(diflometyl)-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-
 1H-benzimidazol-4-carboxylic,
 axit 1-[(2,3-diclophenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-
 benzimidazol-4-carboxylic,
 axit 1-[(3-clo-2-metylphenyl)metyl]-2-(diflometyl)-6-(4-morpholiny)-1H-
 benzimidazol-4-carboxylic,
 axit 1-(1-benzothien-7-ylmetyl)-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-
 carboxylic,
 axit 1-[(2,3-dimetylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-4-
 carboxylic,
 axit 1-[(3-flo-2-metylphenyl)metyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-
 4-carboxylic,
 2,4-dimetyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-
 benzimidazol,
 axit 1-[1-(3-clo-2-metylphenyl)etyl]-2-metyl-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol-
 4-carboxylic,
 2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-4-(1,3-
 thiazol-2-yl)-1H-benzimidazol,
 4-(2-furanyl)-2-metyl-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-
 morpholiny)-1H-benzimidazol và

2-metyl-4-[(metyloxy)metyl]-1-{[2-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-6-(4-morpholiny)-1H-benzimidazol,

hoặc muối được dụng của chúng.

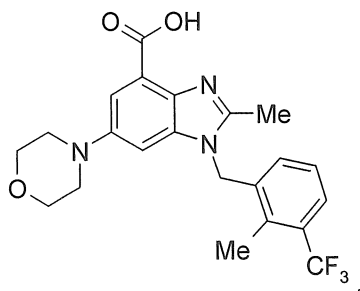
4. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

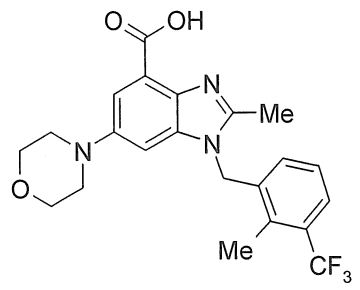
5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 4 và chất mang được dụng.

6. Hợp chất có công thức:



7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 6 và chất mang được dụng.

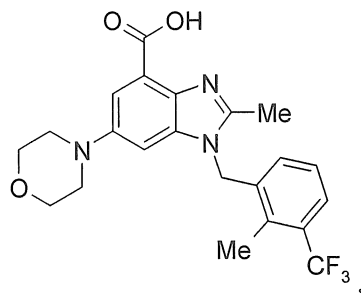
8. Muối được dụng của hợp chất có công thức:



9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 8 và chất mang được dụng.

10. Muối tris của hợp chất có công thức:

23236



11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 10 và chất mang dược dụng.