(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) **1-0024679**

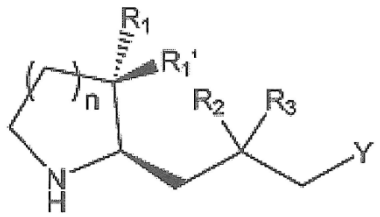
(51)[7] **C07D 401/12**; A61K 31/4427; C07D 235/04

(13) **B**

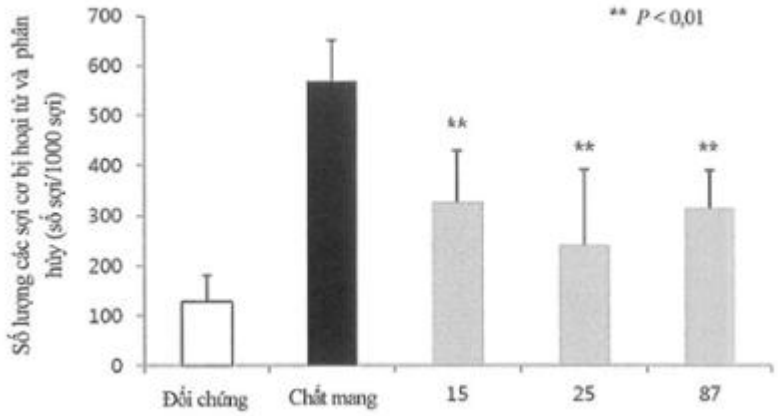
(21) 1-2016-05043
(22) 23/06/2015
(86) PCT/KR2015/006377 23/06/2015
(87) WO2015/199418 30/12/2015
(30) 10-2014-0076674 23/06/2014 KR
(45) 27/07/2020 388
(43) 25/04/2017 349A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13211, Republic of Korea
(72) PARK, Joon Seok (KR); YOON, Youn Jung (KR); CHO, Min Jae (KR); LEE, Ho Bin (KR); YOO, Ja Kyung (KR); LEE, Bong Yong (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG, DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức hóa học 1:



dùng để ngăn ngừa và điều trị bệnh gây ra do sự bất thường về hoạt tính của prolyl-tRNA synthetaza (PRS), hoặc muối dược dụng của nó; phương pháp điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

PRS (prolyl-tRNA synthetaza) là nhóm enzym thuộc họ aminoaxyl-tRNA synthetaza (ARS) và thích hợp để hoạt hóa axit amin để tổng hợp protein. Nghĩa là, ARS thực hiện chức năng dịch mã để tạo thành aminoaxyl adenylat (AA-AMP) và sau đó chuyển axit amin được hoạt hóa thành đầu cuối 3 của tRNA tương ứng. Do ARS đóng vai trò quan trọng trong sự tổng hợp protein, nên chất ức chế ARS ức chế sự phát triển của tất cả các tế bào. Do đó, ARS đã được nhận biết là đích đầy hứa hẹn đối với chất trị liệu để điều trị các bệnh mà ức chế thuốc kháng sinh hoặc sự biểu hiện quá mức của tế bào (Nature, 2013, 494:121-125).

PRS có mặt, hoặc thực hiện chức năng làm, phức hợp multisynthetaza (MSC) dưới dạng EPRS (Glutamyl-Prolyl-tRNA Synthetaza). Cụ thể, trong số các MSC khác nhau, EPRS được báo cáo là có liên quan mật thiết với các khối u rắn khác nhau (xem, Nat. Rev. Cancer, 2011, 11, 708-718). Trong những năm gần đây, đã có báo cáo rằng EPRS được biểu hiện quá mức trong các tế bào PANC-1 là các tế bào ung thư tuyến tụy (J. Proteome Res, 2012, 11:. 554-563).

Đã biết rằng EPRS được tách từ MSC thông qua sự kích thích của interferon-gama để tạo ra phức hợp GAIT (Chất ức chế sự dịch mã được hoạt hóa bằng gama-interferon), nhờ đó ức chế sự tổng hợp của protein viêm khác nhau bao gồm Cp (xeruloplasmin) (Cell, 2012, 149: 88-100).

Chất duy nhất, được biết là chất ức chế PRS, là halofuginon. Halofuginon là dẫn xuất của

febrifugin thu được từ các sản phẩm tự nhiên và có tác dụng chống bệnh sốt rét và tác dụng chống viêm khác nhau. Chất này cũng có thể được sử dụng làm phụ gia thức ăn cho động vật. Hiện tại, halofuginon được nghiên cứu lâm sàng là chất chống bệnh ung thư, chất chống viêm (J Immunol, 2014, 192(5), 2167-76), chất trị liệu để điều trị bệnh tự miễn (Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (5), 1195-207), và chất trị liệu để điều trị bệnh xơ hóa (World J Gastroenterol, 2014, 20 (40), 14778-14786) (Bioorg. Med. Chem. 2014, 22, 1993-2004).

Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng halofuginon tác động đến các đích khác nhau và có đặc tính độc rất nghiêm trọng (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17: 4140-4143), và còn có nguy cơ gây độc ở cấp độ gen (The EFSA Journal, 2003, 8: 1-45). Do đó, việc phát hiện ra các chất ức chế PRS có độ an toàn cao hơn đối với cơ thể người trong số các chất có khả năng ức chế halofuginon giống PRS có tầm quan trọng đối với sự phát triển của chất chống bệnh ung thư trong thế hệ tiếp theo mà có thể được sử dụng làm chất chống xơ hóa, chất chống viêm, chất trị liệu tự miễn một mình hoặc kết hợp với chất chống bệnh ung thư được hướng đích hiện tại.

Về mặt này, các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nghiên cứu để phát triển hợp chất phân tử nhỏ mới có độc tính giảm trong khi vẫn có tác dụng ức chế enzym PRS, và nhận thấy rằng hợp chất này có cấu trúc mới mà sẽ được mô tả sau đây sẽ ức chế một cách chọn lọc PRS, nhờ đó hoàn thiện sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

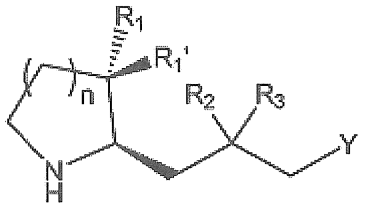
Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa chúng.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức hóa học 1:



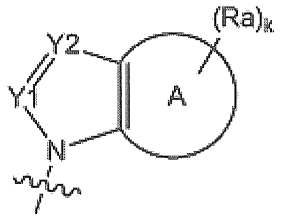
trong công thức hóa học 1,

n là 1, hoặc 2,

R_1 là hydro, hoặc hydroxy,

R_1' là hydro,

R_2 là hydroxy, halogen, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc C_{1-4} alkoxy; R_3 là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O), hydroxyimino (=N-OH), hoặc C_{1-4} alkoxyimino (=N-O-(C_{1-4} alkyl));

Y là 

,

Y1 là N, CH, hoặc CR_4,

trong đó R_4 là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, và mỗi R_9 và R_{10} độc lập là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl,

Y2 là N, hoặc CH,

A là benzen, heteroaryl có từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, hoặc xyclohexen, có dạng vòng sáu cạnh,

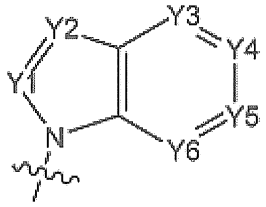
k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, và

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy.

Tốt hơn là, R_2 là hydroxy, flo, amino, metylamino, dimetylamino, hoặc metoxy; R_3 là hydro, flo, metyl, hoặc triflometyl; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O), hydroxyimino (=N-OH), hoặc metoxyimino (=N-OCH_3).

Ngoài ra, tốt hơn là, A là benzen, pyridin, pyrimidin, hoặc xyclohexen.

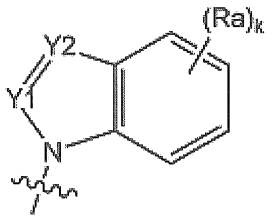
Ngoài ra, tốt hơn là, R_4 là metyl, etyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, 1-hydroxyetyl, triflometyl, metoxymetyl, aminometyl, hoặc (dimetylamino)metyl.

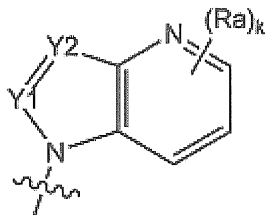
Ngoài ra, tốt hơn là, Y là 

,

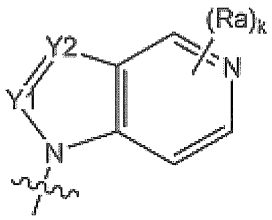
Y3 là N, hoặc C-R_5; Y4 là N, hoặc C-R_6; Y5 là N, hoặc C-R_7; Y6 là N, hoặc C-R_8,

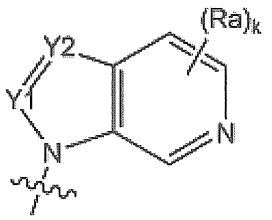
R_5 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halogen; R_6 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy; R_7 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, hoặc xyano; R_8 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc halogen. Tốt hơn nữa là, R_5 là hydro, metyl, triflometyl, flo, clo, hoặc brom; R_6 là hydro, metyl, triflometyl, triflometoxy, flo, clo, brom, xyano, hoặc carboxy; R_7 là hydro, metyl, triflometyl, flo, clo, hoặc brom; và R_8 là hydro, metyl, triflometyl, triflometoxy, clo, hoặc brom.

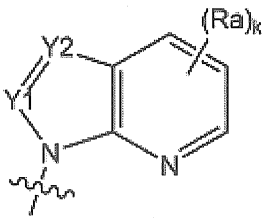
Ngoài ra, tốt hơn là, Y là 

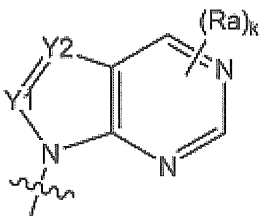
, 

,

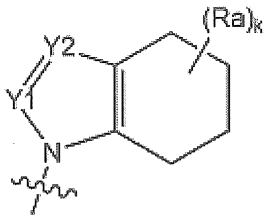


, 

, 

, 

, hoặc



; k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2. Tốt hơn nữa, mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy. Tốt nhất là, mỗi Ra độc lập là metyl, triflometyl, triflometoxy, flo, clo, brom, xyano, hoặc carboxy.

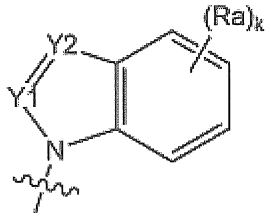
Ngoài ra, tốt hơn là, trong công thức hóa học 1,

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2,

R_1 là hydro, hoặc hydroxy,

R_1' là hydro,

R_2 là hydroxy, halogen, C_{1-4} alkylamino, hoặc C_{1-4} alkoxy; R_3 là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O), hydroxyimino (=N-OH), hoặc C_{1-4} alkoxyimino (=N-O-(C_{1-4} alkyl));

Y là 

,

Y1 là CH, hoặc CR_4,

trong đó R_4 là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng amino, hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng di(C_{1-4} alkyl)amino,

Y2 là N,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc halogen.

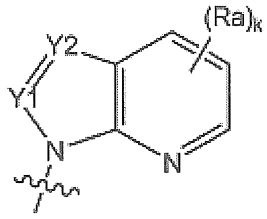
Ngoài ra, tốt hơn là, trong công thức hóa học 1,

n là 2,

R_1 là hydroxy,

R_1' là hydro,

R_2 là hydroxy; R_3 là hydro; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O);

Y là 

,

Y1 là CH,

Y2 là N,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halogen, hoặc xyano.

Ví dụ điển hình về các hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối dược dụng của nó như sau:

1) 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

2) 1-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

3) 1-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

4) 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

5) 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

6) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

7) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

8) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

9) 1-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on,

10) 1-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

11) 1-(4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

12) 1-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

13) 1-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

14) 1-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

15) 1-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

16) 1-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

17) 1-(5-flo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

18) 1-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

19) 1-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

20) 1-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

21) 1-(4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

22) 1-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

23) 1-(6-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

24) 1-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

25) 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

26) 1-(6-bromo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

27) 1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

28) 1-(6-clo-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

29) 1-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

30) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

31) 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

32) 1-(6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

33) 1-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

34) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,

35) 1-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

36) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,

37) 1-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

38) 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-

b]pyridin-6-carbonitril,

39) 1-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

40) 1-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

41) 1-(5,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

42) 1-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

43) muối hydroclorua của axit 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic,

44) muối 1-(6-clo-9H-purin-9-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on hydroclorua,

45) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

46) 1-(5,6-diclo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

47) 1-(4,5-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

48) 1-(5,6-diclo-2-etyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

49) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

50) 1-(5,6-diclo-2-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

51) 1-(5,6-diclo-2-((dimetylamino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

52) 1-(2-(aminometyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

53) 1-(6-flo-2-(2-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

54) 1-(2-((R)-1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

55) 1-(2-((S)-1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

56) 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

57) 1-(5-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

58) 1-(6-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

59) 1-(2-(hydroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

60) 1-(2-(hydroxymetyl)-5-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

61) 1-(2-(hydroxymetyl)-7-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

62) 1-(2-(hydroxymetyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

63) 1-(5,6-diclo-2-(metoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

64) 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim,

65) 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim,

66) 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim,

67) 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on O-metyl oxim,

68) 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

69) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

70) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

71) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

72) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

73) (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

74) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

75) (2R,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

76) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

77) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

78) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

79) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

80) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol,

81) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-flopropyl)piperidin-3-ol,

82) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,2-diflopropyl)piperidin-3-ol,

83) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metoxypropyl)piperidin-3-ol,

84) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol,

85) (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

86) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-(metylamino)propyl)piperidin-3-ol,

87) 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

88) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

89) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

90) (S)-1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-(pyrolidin-2-yl)propan-2-on,

91) 1-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

92) 1-(6-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

93) 1-(7-clo-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

94) 1-(6-bromo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

95) 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril,

96) 1-(5-clo-1H-indazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

97) 1-(4-bromo-5-metyl-1H-indazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

98) 1-(5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on,

99) 1-(5-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on, và

100) 1-(6-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on.

Hợp chất theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng muối, cụ thể là muối dược dụng. Muối thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật, như muối cộng axit được tạo ra bằng axit tự do dược dụng dưới dạng muối, có thể được sử dụng, mà không giới hạn. Thuật ngữ "muối dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ của hợp chất có công thức hóa học 1 mà nồng độ của nó thể hiện tác dụng hiệu quả tương đối không độc và vô hại cho người bệnh, và tác dụng phụ của nó không làm giảm hiệu quả có lợi của hợp chất nêu trên.

Muối cộng axit có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong một lượng dư dung dịch axit trong nước sau đó bằng cách điều chế muối tạo thành bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn với nước, như metanol, etanol, axeton hoặc axetonitril. Hợp chất có cùng lượng mol của hợp chất và axit hoặc rượu trong nước (ví dụ, glycol monometyl ete) có thể được gia nhiệt và sau đó, hỗn hợp tạo thành có thể được làm khô bằng cách bay hơi, hoặc muối đã kết tủa có thể được lọc bằng cách hút.

Axit vô cơ và axit hữu cơ có thể được sử dụng dưới dạng axit tự do. Các ví dụ về axit vô cơ có thể bao gồm axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric, và các loại axit tương tự. Ví dụ về axit hữu cơ có thể bao gồm axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit sucxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic và các axit tương tự, nhưng không bị giới hạn ở các axit này.

Muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối của các nhóm axit hoặc

bazơ mà có thể có mặt trong hợp chất có công thức hóa học 1, trừ khi có quy định khác.

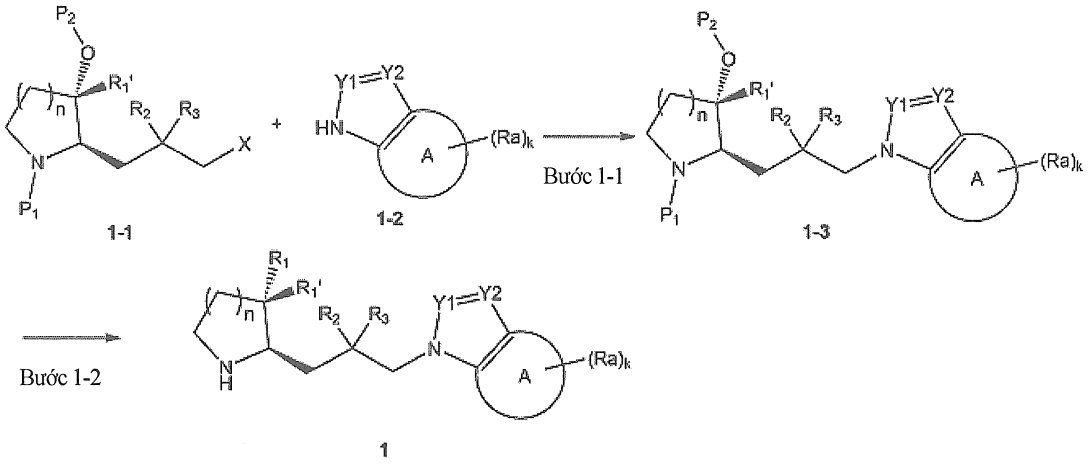
Các muối của hợp chất dị vòng theo sáng chế, là các muối dược dụng, có thể được sử dụng mà không giới hạn nếu chúng là các muối của hợp chất dị vòng mà thể hiện hoạt tính ức chế enzym PRS tương đương với hợp chất dị vòng.

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm muối dược dụng của nó cũng như tất cả các hydrat, solvat có thể có và tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có, có thể được điều chế từ đó, nhưng không bị giới hạn ở các hợp chất này. Solvat và chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc không phải tinh thể. Khi hợp chất được sản xuất ở dạng tinh thể, nó có thể tùy ý được hydrat hóa hoặc solvat hóa. Sáng chế có thể không những bao gồm hydrat theo hệ số tỷ lượng của các hợp chất có công thức hóa học 1 mà còn bao gồm các hợp chất chứa các lượng nước khác nhau. Solvat của các hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat theo hệ số tỷ lượng và solvat không theo hệ số tỷ lượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1. Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây là một ví dụ:

Sơ đồ phản ứng 1



1-1 1-2 1-3 1

Trong sơ đồ phản ứng 1, R_1, R_1', R_2, R_3, Y1, Y2, A, Ra và k là như được xác định ở trên, mỗi P_1 và P_2 độc lập dùng để chỉ một nhóm bảo vệ. Tuy nhiên, khi R_1 là hydro, hydro được thế thay vì O-P_2.

Tốt hơn là, P_1 là nhóm bảo vệ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm carbobenzyloxy (Cbz), para-metoxybenzyl cacbonyl (Moz), tert-butyloxycacbonyl (Boc), 9-fluorenyl metyloxy cacbonyl (Fmoc), axetyl (Ac), benzoyl (Bz), benzyl (Bn) và para-metoxybenzyl (PMB). Tốt hơn là, P_2 là nhóm bảo vệ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzoyl, benzyl, beta-metoxyetoxy metyl ete (MEM), metoxymetyl ete (MOM), para-metoxybenzyl ete (PMB), metylthiometyl ete, pivaloyl (Piv), tetrahydropyranyl (THP), trityl (triphenylmetyl, Tr), tert-butyldimetylsilyl (TBDMS), triisopropylsilyl (TIPS) ete, và etoxyetyl ete (EE).

Bước 1-1 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 1-1 với hợp chất có công thức hóa học 1-2. Phản ứng tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của bazơ. Bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng làm bazơ. Các ví dụ không giới hạn về bazơ vô cơ có thể bao gồm kali cacbonat, hoặc xesi cacbonat. Ngoài ra, tốt hơn là phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như dimetylformamit, dimetylsulfoxit, dioxan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 1-1 có bán trên thị trường hoặc có thể được

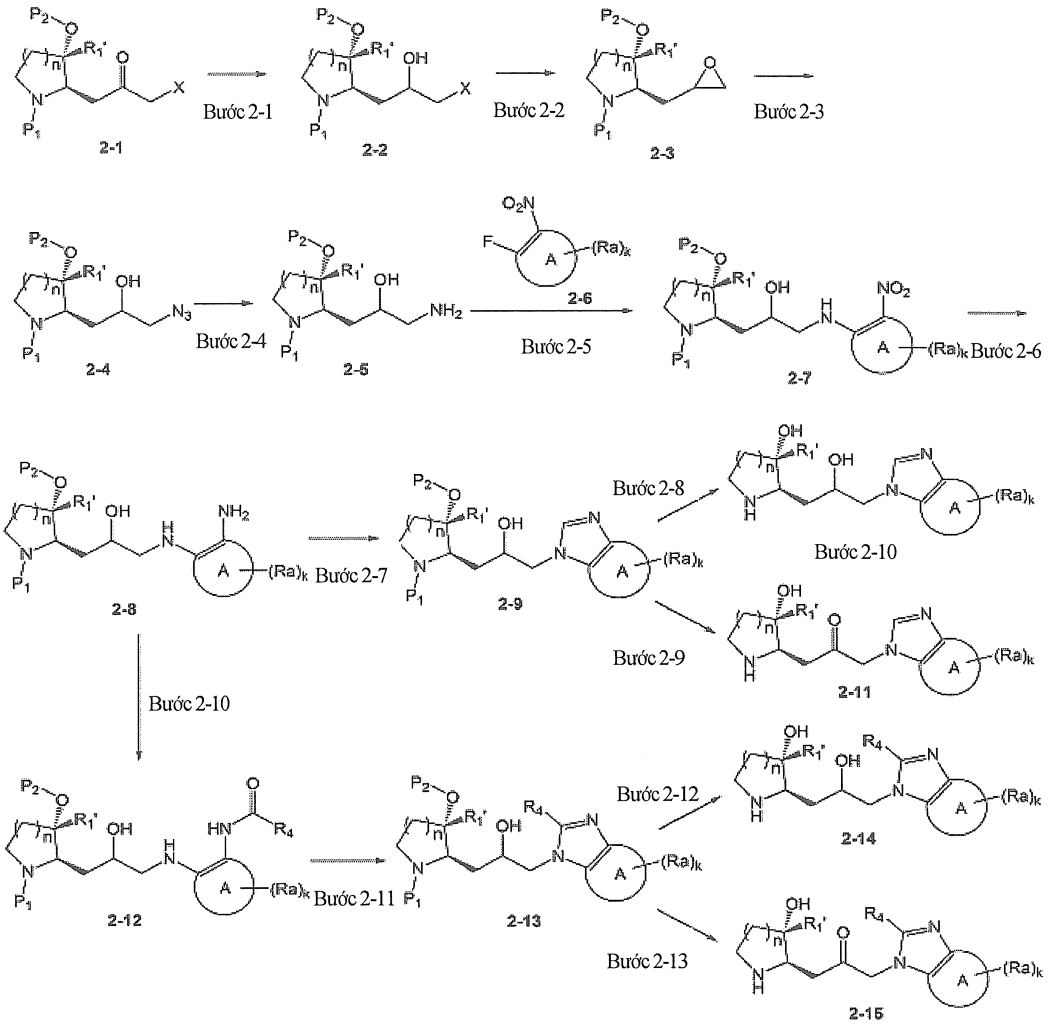
điều chế bằng cách sử dụng phương pháp đã biết (ví dụ, McLaughlin, and Evans, J. org Chem, 2010, 75: 518-521), nhưng không bị giới hạn ở phương pháp này.

Bước 1-2 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bằng cách đưa đối tượng hợp chất có công thức hóa học 1-3 vào phản ứng loại nhóm bảo vệ. Phản ứng này tốt hơn là được tiến hành trong điều kiện axit. Các ví dụ không giới hạn về các axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể hoặc không thể sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, diclometan, clorofom, toluen, dimetylformamit, dioxan, tetrahydrofuran hoặc các hợp chất tương tự có thể được sử dụng làm dung môi, và phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ 100°C trong thời gian từ 10 phút đến 6 giờ.

Sơ đồ phản ứng 1 ở trên có thể được cải biến nếu cần trong phạm vi mà không tách rời khỏi mục đích của sáng chế. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ cần phải phụ thuộc vào các phần tử thế, R_2, R_3 và /Ra, các phần tử thế của chúng có thể được bảo vệ trước bằng nhóm bảo vệ cho đến bước cuối cùng.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-10, 2-11, 2-14 hoặc 2-15 trong số các hợp chất có công thức hóa học 1, như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2 dưới đây là một ví dụ khác nữa:

Sơ đồ phản ứng 2



Trong sơ đồ phản ứng 2, n, R_1', R_4, A, Ra và k là như được xác định ở trên, P_1 và P_2 là như được xác định trong sơ đồ phản ứng 1, và X là halogen. Tốt hơn là, X là brom.

Bước 2-1 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-2 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-1 với sự có mặt của bazơ. Bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng dưới dạng bazơ, và các ví dụ không giới hạn của chúng có thể bao gồm natri bohydrua, lithi nhôm hydrua, natri cacbonat, natri format, xeri clorua, hoặc boran-tetrahydrofuran. Hơn nữa, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C trong thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-2 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-3 bằng phản ứng của hợp

chất có công thức hóa học 2-2 với sự có mặt của bazơ. Bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng dưới dạng bazơ, và các ví dụ không giới hạn của chúng có thể bao gồm kali hydroxit, lithi hydrua, kali florua, natri hydrua, natri etoxit, kali cacbonat, hoặc kali tert-butoxit. Ngoài ra, phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, tetrahydrofuran, axeton, dioxan, dietyl ete, diclometan, dimetylformamit, hoặc axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C trong thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2-3 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-4 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-3 trong điều kiện axit với sự có mặt của natri azit và/hoặc trimetylsilyl azit. Axit vô cơ hoặc axit hữu cơ thông thường có thể được sử dụng dưới dạng axit, và các ví dụ không giới hạn của chúng có thể bao gồm amoni clorua, tetrabutyl amoni clorua, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit clohydric, hoặc axit sulfuric. Hơn nữa, phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tert-butanol, axeton, dimetylformamit, axetonitril, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C trong thời gian từ 10 phút đến 48 giờ.

Bước 2-4 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-5 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-4 với sự có mặt của bazơ. Bazơ vô cơ thông thường có thể được sử dụng dưới dạng bazơ, và các ví dụ không giới hạn của chúng có thể bao gồm natri bohydrua, lithi nhôm hydrua, paladi, niken, hoặc triphenylphosphin. Hơn nữa, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dioxan, dimetylformamit, axetonitril, dietyl ete, diclometan, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C trong thời gian từ 10 phút đến 18 giờ.

Bước 2-5 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-7 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-5 và hợp chất có công thức hóa học 2-6 với sự có mặt của bazơ. Bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ thông thường có thể được sử dụng dưới dạng bazơ, và ví dụ không giới hạn về bazơ hữu cơ có thể bao gồm diisopropyletylamin hoặc trimetylamin. Các ví dụ không giới hạn về bazơ vô cơ có thể bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, xeri

cacbonat, hoặc canxi cacbonat. Hơn nữa, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, butanol, tetrahydrofuran, axeton, toluen, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, clorofom, dioxan, axetonitril, dietyl ete, hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong thời gian từ 10 phút đến 24 giờ.

Bước 2-6 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-8 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-7 với sự có mặt của hydro và kim loại. Các ví dụ không giới hạn về kim loại có thể bao gồm paladi, niken, hoặc platin oxit. Hơn nữa, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dimetylformamit, etyl axetat, diclometan, hoặc nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 50°C trong thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-7 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-9 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-8 i) với sự có mặt của trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, và axit para-toluensulfonic hoặc pyridin para-toluensulfonat, hoặc ii) với sự có mặt của axit formic. Phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, axeton, clorofom, etyl axetat, diclometan, hoặc axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 120°C trong thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-8 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-10 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-9 trong điều kiện axit. Các ví dụ không giới hạn về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit flohydric, axit trifloaxetic hoặc các axit tương tự. Tốt hơn là, dung môi phản ứng có thể hoặc không thể sử dụng dung môi hữu cơ phân cực. Tốt hơn là, khi sử dụng dung môi hữu cơ phân cực, thì có thể sử dụng diclometan, clorofom, toluen, dimetylformamit, dioxan, tetrahydrofuran hoặc các hợp chất tương tự, và phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ 100°C trong thời gian từ 10 phút đến 6 giờ.

Bước 2-9 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-11 bằng i) phản ứng của

hợp chất có công thức hóa học 2-9 với chất oxy hóa, và ii) phản ứng của sản phẩm phản ứng theo cách tương tự như trong bước 2-8. Ví dụ không giới hạn về chất oxy hóa có thể bao gồm Dess-Martin periodinan, hydro peroxit, hoặc oxaly clorua. Hơn nữa, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như diclometan, dimetylformamit, dimetylformsulfoxit, toluen, clorofom, tetrahydrofuran, axeton, axetonitril dietylete, hoặc etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 30°C trong thời gian từ 10 phút đến 12 giờ.

Bước 2-10 là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-12 bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-8 với axit carboxylic được thế R_4 (R_4-COOH) với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp amit của bis-(2-oxo-3-oxazolydinyl)phosphoryl hydroclorua, 1-etyl-(3-(3-dimetylamino)propyl)-carbodiimit hydroclorua, benzotriazol-1-yloxy-tris-(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-ol, (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, và bazơ của trietylamin, di-isopropyl etylamin, pyridin, dimetylanilin, dimetylamin pyridin hoặc natri hydroxit. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi phân cực như metanol, etanol, propanol, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimetylformamit, diclometan, axetonitril, hoặc axeton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 80°C trong thời gian từ 5 phút đến 18 giờ.

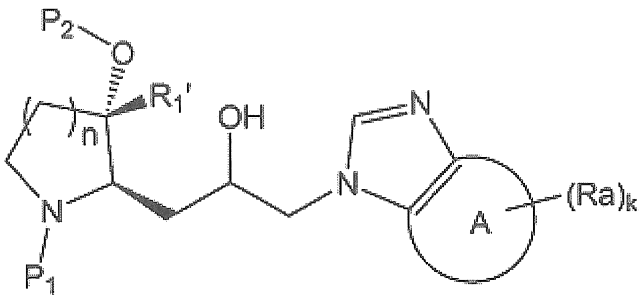
Bước 2-11 được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2-7, ngoại trừ hợp chất có công thức hóa học 2-12 được sử dụng.

Bước 2-12 và bước 2-13 được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2-8 và bước 2-9, ngoại trừ hợp chất có công thức hóa học 2-13 được sử dụng.

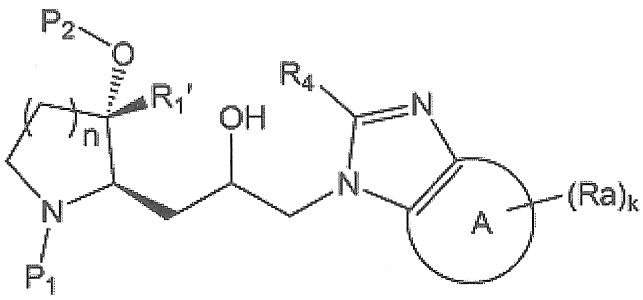
Sơ đồ phản ứng 2 nêu trên có thể được cải biến nếu cần với phạm vi không tách rời khỏi mục đích của sáng chế. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ cần phải phụ thuộc vào các phần tử thế, R_4 và/hoặc Ra, các phần tử thế này có thể được bảo vệ trước bằng nhóm bảo vệ cho đến bước cuối cùng.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 2-9 hoặc hợp chất có công thức hóa học 2-13, dưới dạng hợp chất trung gian mà có thể được sử dụng trong chế phẩm chứa hợp chất có công thức hóa học 1.

Công thức hóa học 2-9



Công thức hóa học 2-13



trong các công thức hóa học 2-9 và 2-13,

mỗi P_1 và P_2 độc lập là nhóm bảo vệ như được xác định trong sơ đồ phản ứng 1, và n, R_1', R_4, A, k và Ra như được xác định trong công thức hóa học 1.

Hợp chất có công thức hóa học 2-9 có thể được điều chế bằng các bước từ 2-5 đến bước 2-7 trong sơ đồ phản ứng 2 được đề cập ở trên. Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 2-13 có thể được điều chế bằng các bước 2-5, 2-6, 2-10 và 2-11 trong sơ đồ phản ứng 2 được đề cập ở trên.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa, chứa hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình vẽ minh họa các kết quả đo được của nhiều sợi cơ tim bị hoại tử và phân hủy cục bộ trên nhiều đơn vị sợi cơ trong tâm thất trái của chuột, thể hiện tác dụng của hợp chất theo một ví dụ của sáng chế.

Các hình vẽ Fig. 2 và Fig. 3 là các hình vẽ minh họa các kết quả đo được theo tỷ lệ phần trăm của các sợi colagen trên mỗi bộ phận trên cơ thể của chuột, thể hiện tác dụng của hợp chất theo một ví dụ của sáng chế.

Fig. 4 là hình vẽ minh họa các kết quả đo được về mức biểu hiện mRNA của yếu tố sinh trưởng beta1 biến nạp ở chuột (TGF-ß1), thể hiện tác dụng của hợp chất theo một ví dụ của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "ngăn ngừa" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ hành động để trì hoãn hoặc ức chế sự xuất hiện, lan rộng hoặc tái phát của bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa bằng cách dùng chế phẩm theo sáng chế, và thuật ngữ "điều trị" dùng để chỉ hành động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi các triệu trứng của bệnh nêu trên trở nên tốt hơn bằng cách dùng chế phẩm theo sáng chế.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa bằng cách ức chế hoạt tính enzym của PRS.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở các dạng khác nhau như dạng liều dùng qua đường miệng của bột, hạt nhỏ, viên nén, viên nang, hỗn dịch, nhũ tương, si-rô, sol khí và thuốc tiêm chứa dung dịch tiêm vô trùng, mà được bào chế bằng phương pháp thông thường tùy theo mục đích của mỗi công dụng. Chế phẩm có thể được dùng thông qua các đường dùng khác nhau bao gồm dùng qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch, trong bụng, dưới da, qua trực tràng và khu trú. Ví dụ về chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng thích hợp có thể được chứa trong chế phẩm có thể bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erytritol, maltitol, tinh bột, cao su gỗ keo, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinyl pyrolidon, nước, metyl hydroxy benzoat, propylhydroxy benzoat, bột talc, magie stearat, dầu khoáng, và các chất mang tương tự. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất độn, chất chống đông tụ, chất bôi trơn, chất giữ

độ ẩm, hương liệu, chất nhũ hóa, chất bảo quản, và các chất tương tự.

Chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, bột, hạt nhỏ, viên nang và các dạng tương tự, và dạng liều rắn này được bào chế bằng cách trộn chế phẩm theo sáng chế với một hoặc nhiều tá dược, như tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza, gelatin và các chất tương tự. Ngoài ra, chất bôi trơn như magie stearat và bột talc có thể được sử dụng khác với các tá dược đơn giản.

Chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể được minh họa dưới dạng hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, si-rô và các dạng tương tự, và có thể bao gồm có thể bao gồm các tá dược khác nhau như chất giữ độ ẩm, chất tạo ngọt, hương liệu, chất bảo quản và các chất tương tự, ngoài nước và parafin lỏng là chất pha loãng thường được sử dụng.

Chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước vô trùng, dung môi không chứa nước, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất làm khô lạnh và chất tạo thuốc đạn. Dung môi không chứa nước và chất tạo hỗn dịch có thể bao gồm propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ôliu, và este có thể tiêm như etyl oleat. Witepsol, Macrogol, Tween 61, bơ cacao, bơ laurin, glyxerogelatin hoặc chất tương tự có thể được sử dụng dưới dạng chất dùng cho chất trong thuốc đạn. Mặt khác, thuốc tiêm có thể bao gồm các chất phụ gia thông thường như chất làm hòa tan, chất đẳng trương, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất ổn định, hoặc chất bảo quản.

Chế phẩm có thể được điều chế theo phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bọc thông thường, và có thể chứa hoạt chất nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 75% trọng lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 50% trọng lượng. Chế phẩm liều đơn vị dùng cho động vật có vú có cân nặng nằm trong khoảng từ khoảng 50 kg đến 70 kg chứa từ khoảng 10 mg đến 200 mg hoạt chất.

Chế phẩm theo sáng chế được dùng với lượng có hiệu quả trong y học. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả trong y học" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ lượng đủ để điều trị bệnh ở tỷ lệ nguy hiểm/có lợi hợp lý có thể thích hợp đối với việc điều trị bằng thuốc bất kỳ, và cũng là đủ để không gây ra các tác dụng phụ. Mức lượng hiệu quả có thể được xác định phụ thuộc vào loại và tính nghiêm trọng của tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, loại bệnh, tính nghiêm trọng của bệnh, hoạt tính của thuốc, độ nhạy đối với thuốc, phương pháp dùng, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, khoảng thời gian điều trị, sự kết hợp, các yếu tố bao gồm các thuốc khác được sử dụng đồng thời và các yếu tố khác đã biết trong lĩnh vực y học. Chế phẩm

theo sáng chế có thể được dùng làm phương pháp điều trị bệnh riêng lẻ hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh khác, và nó có thể được dùng đồng thời hoặc tuần tự với các phương pháp điều trị bệnh thông thường, và một lần hoặc nhiều lần. Quan trọng là làm sao để khi sử dụng lượng tối thiểu vẫn có thể tạo ra tác dụng tối đa mà không có tác dụng phụ và vẫn phù hợp với tất cả các yếu tố nêu trên, có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan.

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể được thay đổi theo tình trạng bệnh và cân nặng của bệnh nhân, tính nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và khoảng thời gian dùng, nhưng nó có thể được lựa chọn thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Tuy nhiên, để đạt được tác dụng mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hàng ngày với liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (cân nặng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (cân nặng). Việc dùng này có thể được thực hiện một lần một ngày hoặc dưới dạng liều phân chia mỗi ngày thông qua đường miệng hoặc đường ngoài đường tiêu hóa.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa cho đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng dược phẩm được mô tả ở trên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật bao gồm người, khỉ, bò, ngựa, cừu, lợn, gà, gà tây, chim cút, mèo, chó, chuột nhắt, chuột thường, thỏ, hoặc chuột lang, bị bệnh ung thư hoặc có tiềm năng bị bệnh ung thư. Các bệnh nêu trên có thể được ngăn ngừa hoặc điều trị hiệu quả bằng cách cho đối tượng dùng dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất trị liệu thông thường.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "việc dùng" dùng để chỉ việc đưa lượng chất thuốc được kê đơn vào bệnh nhân theo phương pháp thích hợp đã biết, và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng thông qua đường dùng bất kỳ trong số các đường dùng chung miễn là

nó có thể tiến đến mô đích. Cụ thể, các chế độ dùng khác nhau được dự tính, bao gồm trong bụng, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong da, qua đường miệng, khu trú, trong mũi, trong phổi và trong trực tràng, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các chế độ dùng được nêu làm ví dụ này. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng sử dụng thiết bị bất kỳ có khả năng phân phối các hoạt chất vào các tế bào đích. Chế độ dùng và chế phẩm ưu tiên là thuốc tiêm trong tĩnh mạch, thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm trong da, thuốc tiêm trong cơ, thuốc nhỏ giọt, hoặc dạng tương tự. Chế phẩm có thể tiêm có thể được điều chế bằng cách sử dụng nước muối, dung dịch chứa nước như dung dịch Ringer, và dung dịch không chứa nước, như dầu thực vật, este của axit béo cao (ví dụ, axit etyl oleic, v.v..), rượu (ví dụ, etanol, rượu benzyl, propylen glycol, glyxerin, v.v..). Chế phẩm có thể tiêm có thể bao gồm chất mang dược, bao gồm chất làm ổn định để ngăn chặn sự biến tính (ví dụ, axit ascorbic, natri hydro sulfit, natri pyrosulfit, BHA, tocopherol, EDTA, v.v..), chất nhũ hóa, chất đệm để điều chỉnh độ pH, và chất bảo quản để ức chế sự phát triển của vi khuẩn (ví dụ, phenylmercuric nitrat, thimerosal, benzalkoni clorua, phenol, cresol, rượu benzyl, v.v..).

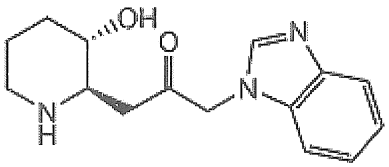
Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất dị vòng mới theo sáng chế có thể ức chế một cách chọn lọc hoạt tính enzym của PRS, và do đó nó có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc bệnh xơ hóa, là các bệnh gây ra bởi sự khác thường về hoạt tính của PRS.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, các ví dụ ưu tiên được đề xuất để hiểu rõ hơn về sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ sau đây chỉ được dùng với mục đích minh họa, và sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 1-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

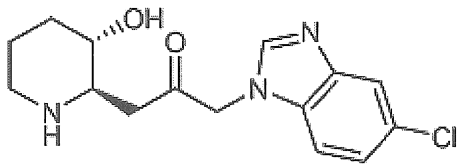
1H-benzo[d]imidazol (50 mg, 0,42 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được bổ sung vào kali cacbonat (120 mg, 0,85 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (210 mg, 0,42 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (180 mg, hiệu suất: 80%).

(Bước 1-2) Điều chế 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (180 mg, 0,34 mmol) thu được từ bước 1-1 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (4 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được trung hòa bằng kali cacbonat (độ pH=7), và được chiết bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (66 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 2: Điều chế 1-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 2-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-piperidin-1-carboxylat

Hợp chất, thu được theo cách tương tự như trong bước 1-1 trong Ví dụ 1 ngoại trừ 5-clo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, được tách riêng thông qua phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (38 mg, hiệu suất: 41%) (điều kiện tách: cacbon dioxit/etanol/dietanolamin= 70/30/0,1(thể tích/thể tích/thể tích), tốc độ dòng: 2,5 mL/phút, nhiệt độ: 35°C, thời gian lưu giữ cực đại của hợp chất = 8,5 phút).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,29 (m, 6H), 5,34 (t, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,82 (d, 9H), 0,02 (m, 6H).

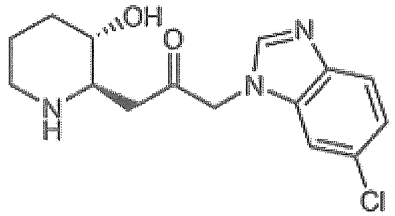
(Bước 2-2) Điều chế 1-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 2-1 được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 85%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (s, 1H), 7,66 (dd, 2H), 7,20 (dd, 1H), 5,33 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,90 (dd, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 3: Điều chế 1-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on



(Bước 3-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl) -2-oxopropyl)-piperidin-1-carboxylat

Hợp chất thu được từ bước 2-1 trong Ví dụ 2 được tách riêng thông qua phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (thời gian lưu giữ cực đại của hợp chất = 8,09 phút) trong điều kiện tách tương tự như bước 2-1 trong Ví dụ 2, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (35 mg, hiệu suất: 38%).

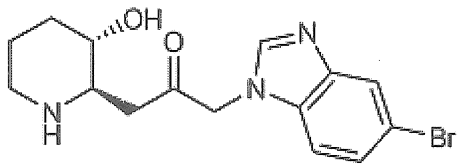
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 6H), 5,29 (m, 1H), 5,16-4,97 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,49 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,78 (d, 9H), -0,02 (m, 6H).

(Bước 3-2) Điều chế 1-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1,1-2 của Ví dụ 1, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (17 mg, hiệu suất: 81%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 4: Điều chế 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 4-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-l-carboxylat (5,0 g, 10,3 mmol) được hòa tan trong dung môi đã trộn chứa metanol và tetrahydrofuran (1:1) (20 mL) và sau đó được làm mát đến nhiệt độ 0°C. Sau đó, natri bohydrua (390 mg, 10,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Nhiệt độ được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy thêm trong thời gian 12 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, các phản ứng sau đó được tiến hành mà không cần đến quy trình tinh chế.

(Bước 4-2) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(oxiran-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat

Kali hydroxit (200 mg, 3,6 mmol) được hòa tan trong một lượng nhỏ nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng chứa benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 4-1, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,4 g, hiệu suất hai bước: 81%).

(Bước 4-3) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(-3-azido-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(oxiran-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (3,4 g, 8,4 mmol) thu được từ bước 4-2 được hòa tan trong dung môi đã trộn chứa metanol và nước (8:1) (90 mL), được bổ sung vào natri azit (2,7 g, 41 mmol) và amoni clorua

(1,3 g, 25 mmol), và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 6 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,8 g, hiệu suất: 98%).

(Bước 4-4) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(-3-amino-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-((S)3-azido-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (1,5 g, 3,3 mmol) thu được từ bước 4-3 được hòa tan trong dung môi trộn chứa tetrahydrofuran và nước (8:2)(50 mL) được bổ sung vào triphenyl phosphin (1,8 g, 6,7 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 9:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,2 g, hiệu suất: 81%).

(Bước 4-5) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(-3-((4-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(-3-amino-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,27 mmol) thu được từ bước 4-4 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1 mL) được bổ sung vào 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen (59 mg, 0,27 mmol) và diisopropyl etylamin (94 mg, 0,54 mmol) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat =

2:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (120 mg, hiệu suất: 71%).

(Bước 4-6) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((2-amino-4-bromophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(-3-((4-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,19 mmol) thu được từ bước 4-5 được hòa tan trong metanol (6 mL) được bổ sung niken Raney với lượng thích hợp. Sau khi nối với bình cầu hydro, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phản ứng sau đó được tiến hành mà không cần đến quy trình tinh chế.

(Bước 4-7) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(-3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(-3-((2-amino-4-bromophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,20 mmol) thu được từ bước 4-6 được hòa tan trong toluen (1 mL) được bổ sung vào axit papa-toluen sulfonic (7 mg, 0,04 mmol) và trietylorthoformat (100 uL, 0,42 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 12 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat = 1:2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (64 mg, hiệu suất hai bước: 55%).

(Bước 4-8) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (64 mg, 0,11 mmol) thu được từ bước 4-7 được hòa tan trong diclometan (1 mL) được bổ sung vào 1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (54 mg, 0,13 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3

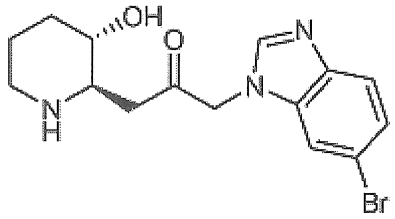
giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 15:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (49 mg, hiệu suất: 77%).

Bước 4-9: Điều chế 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(2-oxo-3-(4-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)piperidin-1-carboxylat (49 mg, 0,08 mmol) thu được từ bước 4-8 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (2 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH=7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietylete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 5,33 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

Ví dụ 5: Điều chế 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

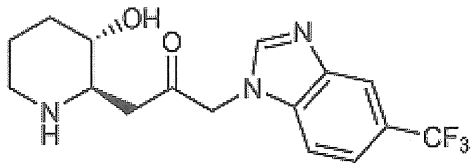


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 4-1 đến bước 4-9 trong Ví dụ 4, ngoại trừ 4-bromo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 4-5 trong Ví dụ 4, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8 mg, hiệu suất: 61%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (dd,

1H), 5,33 (m, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 1H).

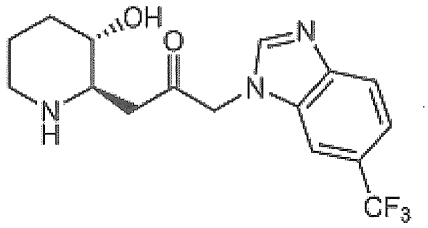
Ví dụ 6: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 4-1 đến bước 4-9 trong Ví dụ 4, ngoại trừ 1-flo-2-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 4-5 trong Ví dụ 4, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (9 mg, hiệu suất: 47%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,42 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

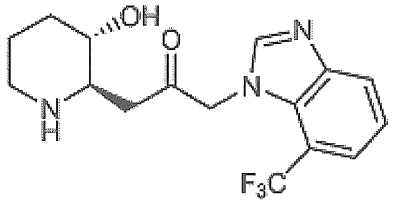
Ví dụ 7: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 4-1 đến bước 4-9 trong Ví dụ 4, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 4-5 trong Ví dụ 4, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 58%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,44 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

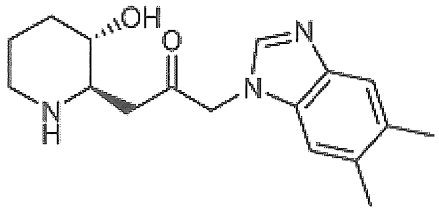
Ví dụ 8: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 4-1 đến bước 4-9 trong Ví dụ 4, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-3-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 4-5 trong Ví dụ 4, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (14 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,44 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,03 (m,1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

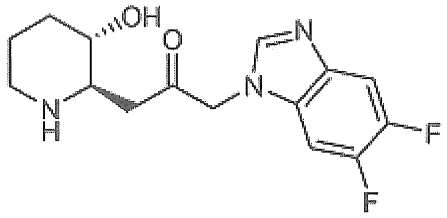
Ví dụ 9: Điều chế 1-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (25 mg, hiệu suất: 63%).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d): δ 7,70 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

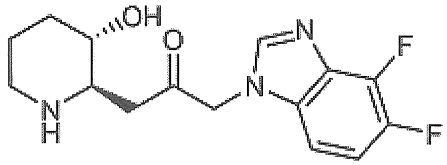
Ví dụ 10: Điều chế 1-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11 mg, hiệu suất: 64%).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d): δ 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

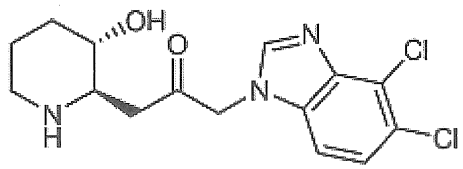
Ví dụ 11: Điều chế 1-(4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (30 mg, hiệu suất: 60%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (s, 1H), 7,22-7,5 (m, 2H), 5,77 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m , 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 12: Điều chế 1-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

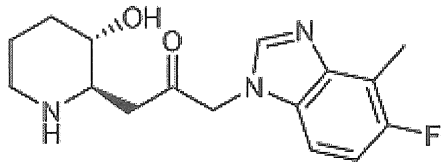


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví

dụ 1, ngoại trừ 4,5-clo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (32 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (d, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

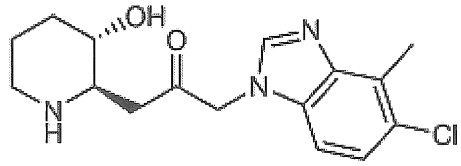
Ví dụ 13: Điều chế 1-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 55%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,28 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,05 (m,1H), 1,88 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

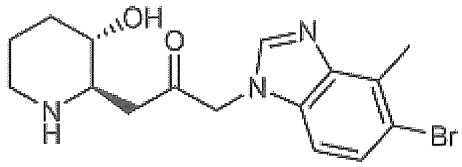
Ví dụ 14: Điều chế 1-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (17 mg, hiệu suất: 60%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

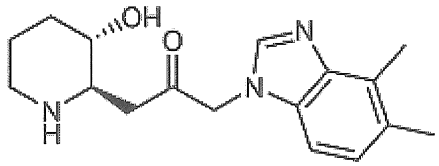
Ví dụ 15: Điều chế 1-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (29 mg, hiệu suất: 91%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,81 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

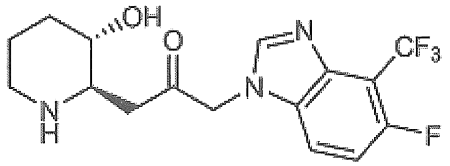
Ví dụ 16: Điều chế 1-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (33 mg, hiệu suất: 72%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,24 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

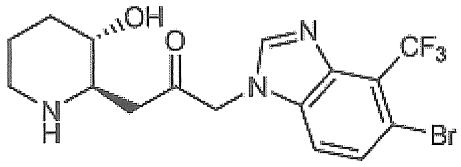
Ví dụ 17: Điều chế 1-(5-flo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-flo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 67%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,41 (d, 2H), 4,83 (d, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

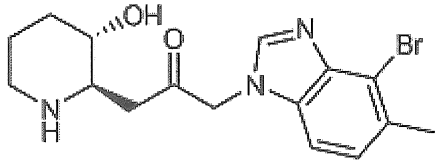
Ví dụ 18: Điều chế 1-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 67%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,42 (d, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 19: Điều chế 1-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

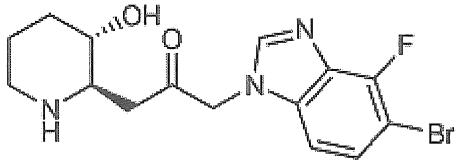


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-metyl-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-

benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (18 mg, hiệu suất: 63%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,32 (d, 2H), 4,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

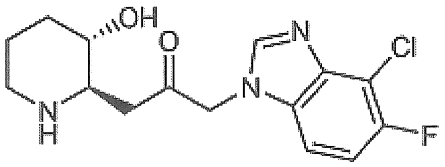
Ví dụ 20: Điều chế 1-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 61%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,37 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

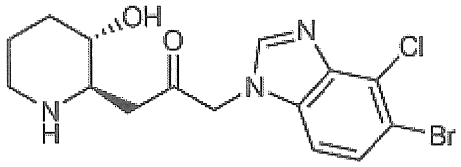
Ví dụ 21: Điều chế 1-(4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,14 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 5,33-5,29 (m, 2H), 4,81 (t, 1H), 3,30-2,99 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,26-1,21 (m, 1H).

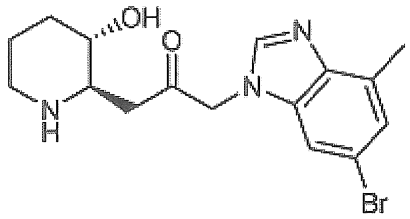
Ví dụ 22: Điều chế 1-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

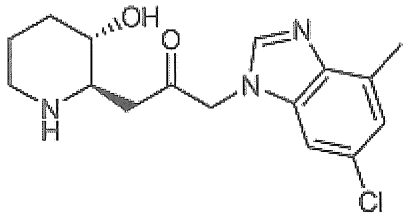
Ví dụ 23: Điều chế 1-(6-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10 mg, hiệu suất: 40%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

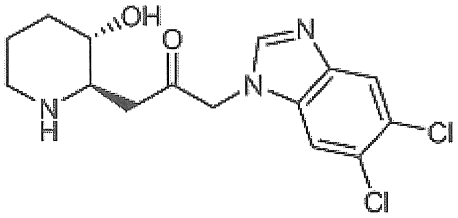
Ví dụ 24: Điều chế 1-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10 mg, hiệu suất: 36%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

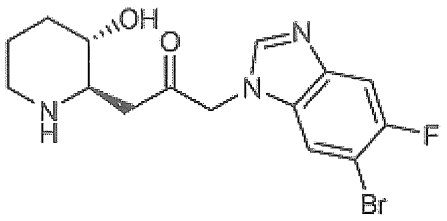
Ví dụ 25: Điều chế 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

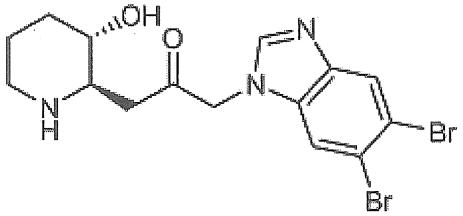
Ví dụ 26: Điều chế 1-(6-bromo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (14 mg, hiệu suất: 65%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 2H).

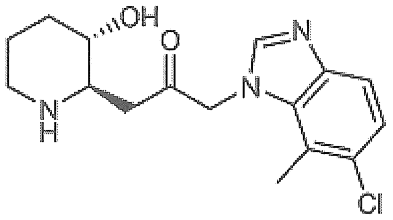
Ví dụ 27: Điều chế 1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

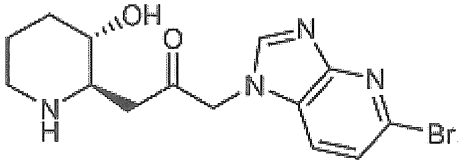
Ví dụ 28: Điều chế 1-(6-clo-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 4-1 đến bước 4-9 trong Ví dụ 4, ngoại trừ 1-clo-3-flo-2-metyl-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 4-5 trong Ví dụ 4, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (40 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,52 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,34 (t, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

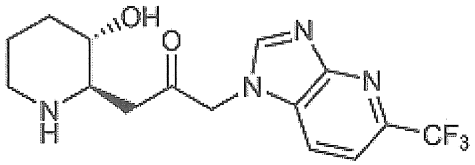
Ví dụ 29: Điều chế 1-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 68%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

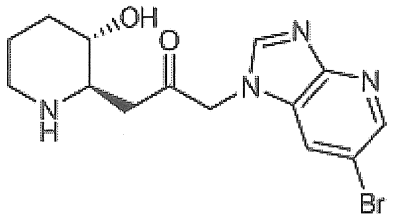
Ví dụ 30: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, và sau đó được tách bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:4), nhờ đó thu được hợp chất trung gian (38 mg, hiệu suất: 30%). Sau đó, phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (12 mg, hiệu suất: 56%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,53 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 5,44 (d, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

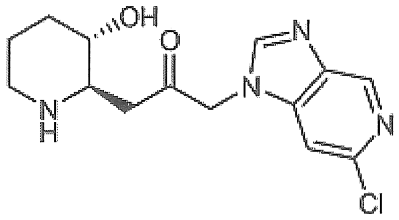
Ví dụ 31: Điều chế 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1h), 8,29 (s, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,86 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 32: Điều chế 1-(6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

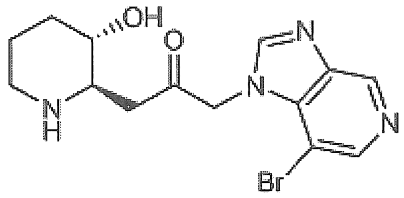


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví

dụ 1, ngoại trừ 6-clo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 72%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,39 (dd, 2H), 5,10 (brs 1H), 3,18 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (d, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

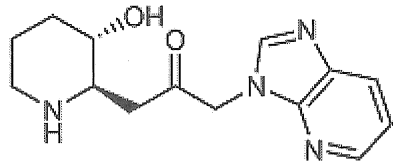
Ví dụ 33: Điều chế 1-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 7-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 51%).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

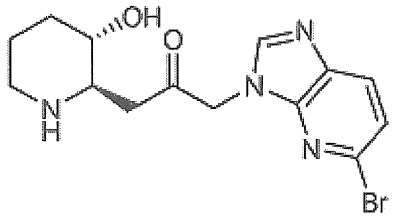
Ví dụ 34: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (17 mg, hiệu suất: 65%).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 8,35 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

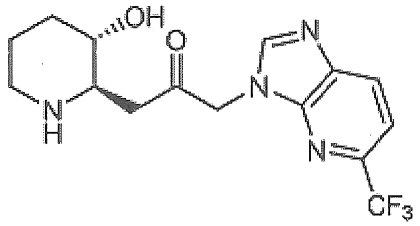
Ví dụ 35: Điều chế 1-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (19 mg, hiệu suất: 65%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,39 (dd, 2H), 4,85 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

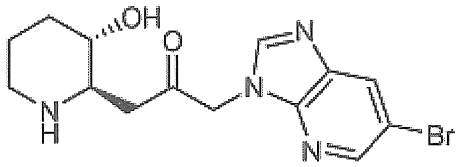
Ví dụ 36: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, và sau đó được tách bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:4), nhờ đó thu được hợp chất trung gian (59 mg, hiệu suất: 47%). Sau đó, phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (21 mg, hiệu suất: 63%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,39 (d, 2H), 4,77 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,89 (d, 1H),1,56 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

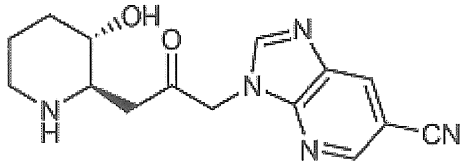
Ví dụ 37: Điều chế 1-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (21 mg, hiệu suất: 71%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 5,32 (dd, 2H), 4,77 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (t, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

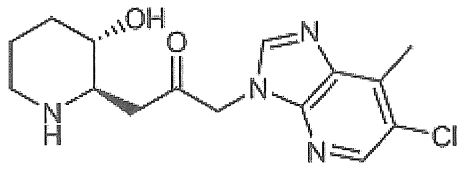
Ví dụ 38: Điều chế 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonitril



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-carbonitril được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11 mg, hiệu suất: 48%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,72 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 5,38-5.5.30 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H).

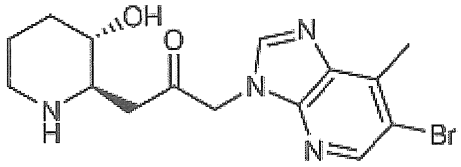
Ví dụ 39: Điều chế 1-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (25 mg, hiệu suất: 77%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,31 (m, 2H), 5,29 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,28 (m, 1H).

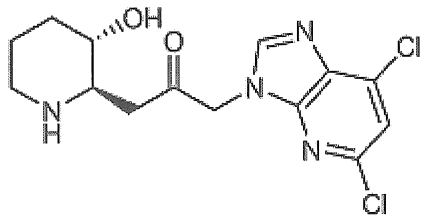
Ví dụ 40: Điều chế 1-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (m, 2H), 5,27 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (d, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 41: Điều chế 1-(5,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

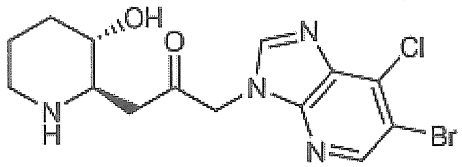


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,34 (dd, 2H), 4,77 (d,

1H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

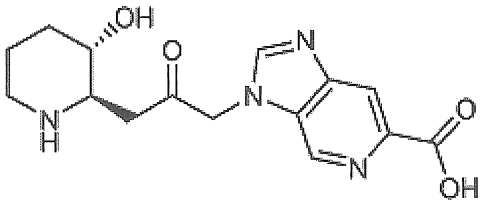
Ví dụ 42: Điều chế 1-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 5,34 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,77 (d, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 43: Điều chế muối hydroclorua của axit 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic



2 HCl

(Bước 43-1) Điều chế metyl 3-(3-((2R,3S)-1-((benzyloxy)cacbonyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat

Metyl 3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat (44 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được bổ sung vào kali cacbonat (69 mg, 0,50 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (120 mg, 0,25 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và sau

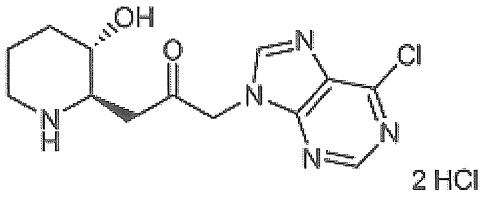
đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (110 mg, hiệu suất: 79%).

(Bước 43-2) Điều chế hydroclorua của axit 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxo-propyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic

Metyl 3-(3-((2R,3S)-1-((benzyloxy)cacbonyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat (88 mg, 0,15 mmol) thu được từ bước 43-1 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (2 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm tạo thành được kết tinh lại trong axeton và được rửa bằng dietyl ete, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (48 mg, hiệu suất: 53%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76-8,67 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 5,71 (d, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,93-1,89 (s, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H).

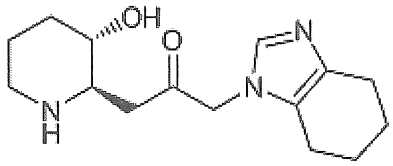
Ví dụ 44: Điều chế muối 1-(6-clo-9H-purin-9-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on hydroclorua



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 43-1 và bước 43-2 trong Ví dụ 43, ngoại trừ 6-clo-9H-purin được sử dụng thay cho metyl 3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (19 mg, hiệu suất: 36%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,60 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,75 (d, 1H), 1,63 (d, 1H).

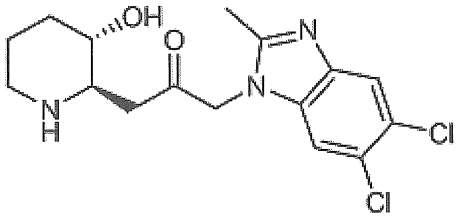
Ví dụ 45: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (17 mg, hiệu suất: 67%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,33 (s, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,75 (d, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

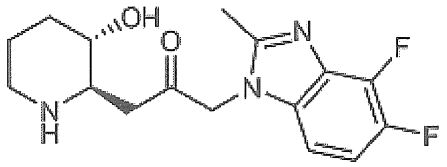
Ví dụ 46: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-diclo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (82 mg, hiệu suất: 87%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,30 (dd, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

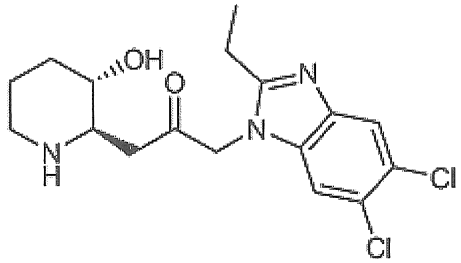
Ví dụ 47: Điều chế 1-(4,5-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4,5-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10 mg, hiệu suất: 40%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,15-7,36 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,69(m, 1H), 2,43 (m, 5H), 1,9 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

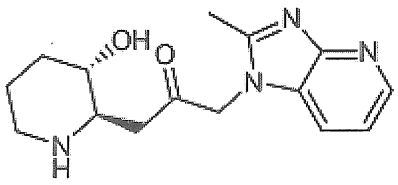
Ví dụ 48: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-etyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-diclo-2-etyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (28 mg, hiệu suất: 83%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,82 (d, 2H), 5,30 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,70 (q, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 4H).

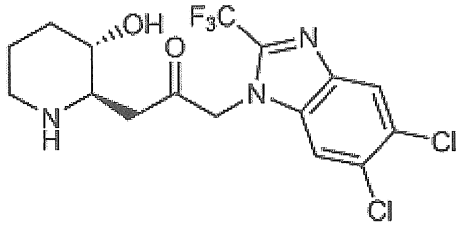
Ví dụ 49: Điều chế 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (12 mg, hiệu suất: 66%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

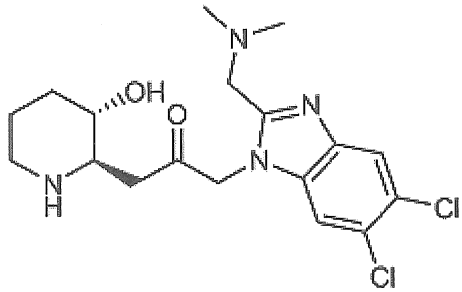
Ví dụ 50: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-diclo-2-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (28 mg, hiệu suất: 80%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, 2H), 5,55 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,84 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 51: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-((dimetylamino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 51-1) Điều chế N-(2-amino-4,5-diclophenyl)-2-(dimetylamino)axetamit

Dimetylglyxin (58 mg, 0,57 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL)

được bổ sung vào 4,5-diclobenzen-1,2-diamin (100 mg, 0,57 mmol), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (320 mg, 0,85 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (200 µL, 1,1 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 10: 1), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (130 mg, hiệu suất: 87%).

(Bước 51-2) Điều chế 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin

N-(2-amino-4,5-diclophenyl)-2-(dimetylamino)axetamit (130 mg, 0,50 mmol) thu được từ bước 51-1 được hòa tan trong axit axetic (10 mL) và sau đó được khuấy bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1: 1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (115 mg, hiệu suất: 95%).

(Bước 51-3) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-2-((dimetylamino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin (115 mg, 0,47 mmol) thu được từ bước 51-2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được bổ sung vào kali cacbonat (130 mg, 0,94 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (140 mg, 0.56 mmol) được bổ sung vào và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng

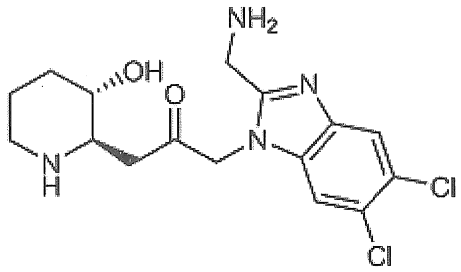
phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 3: 1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (130 mg, hiệu suất: 84%).

(Bước 51-4) Điều chế 1-(5,6-diclo-2-((dimetylamino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-2-((dimetylamino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (130 mg, 0.20 mmol) thu được từ bước 51-3 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (5 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH=7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (61 mg, hiệu suất: 76%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,87 (d, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 52: Điều chế 1-(2-(aminometyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 52-1) Điều chế tert-butyl (2-((2-amino-4,5-diclophenyl)amino)-2-oxoetyl)carbamat

(Tert-butoxycacbonyl)glyxin (300 mg, 1,7 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL) được bổ sung vào 4,5-diclobenzen-1,2-diamin (300 mg, 1,7 mmol), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (970 mg, 2,6 mmol), và N,N-

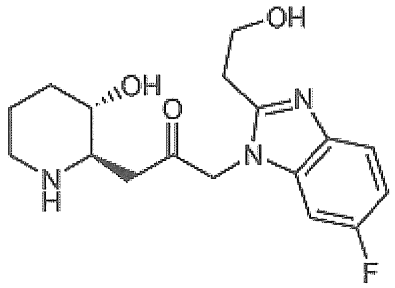
diisopropyletylamin (600 µL, 3,4 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (480 mg, hiệu suất: 85%).

(Bước 52-2) Điều chế 1-(2-(aminometyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 51-2 đến bước 51-4 trong Ví dụ 51, ngoại trừ tert-butyl (2-((2-amino-4,5-diclophenyl)amino)-2-oxoetyl)carbamat thu được từ bước 52-1 được sử dụng thay cho N-(2-amino-4,5-diclophenyl)-2-(dimetylamino)axetamit, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (120 mg, hiệu suất: 80%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,87 (d, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,26 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,61 (d, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,26 (m, 2H).

Ví dụ 53: Điều chế 1-(6-flo-2-(2-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

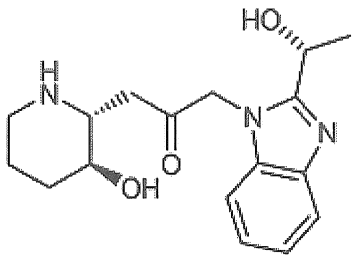


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,52 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,32 (m,

2H), 4,81 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

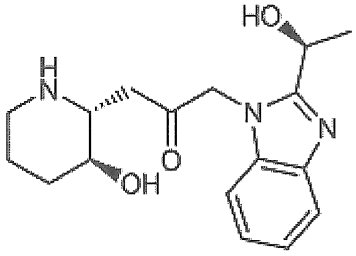
Ví dụ 54: Điều chế 1-(2-((R)-1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ (R)-2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 77%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,40 (dd, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 55: Điều chế 1-(2-((S)-1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

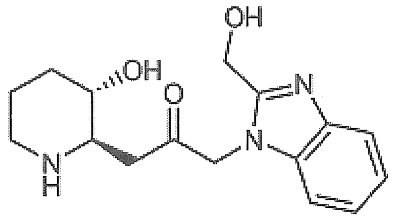


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ (S)-2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 77%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,40 (dd,

2H), 4,87 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 56: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 56-1) Điều chế 2-((tert-butyldimetylsilyloxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol

(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (150 mg, 1,0 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL) được bổ sung vào trietylamin (420 µL, 3,0 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, tert-butylclodimetylsilan (270 mg, 1,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (240 mg, hiệu suất: 90%).

(Bước 56-2) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (38 mg, 0,14 mmol) thu được từ bước 56-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được bổ sung vào kali cacbonat (40 mg, 0,29 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (70 mg, 0,14 mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm

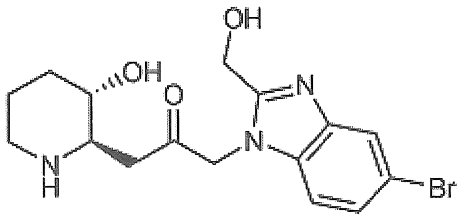
khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (86 mg, hiệu suất: 90%).

(Bước 56-3) Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (86 mg, 0,13 mmol) thu được từ bước 56-2 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (3 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH=7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (32 mg, hiệu suất: 82%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,90 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

Ví dụ 57: Điều chế 1-(5-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



(Bước 57-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(oxiran-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (7 g, 14 mmol) được hòa tan trong dung môi trộn chứa metanol và tetrahydrofuran (1:1)

(30 mL) được bổ sung vào natri bohydrua (550 mg, 14 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được khuấy bổ sung ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô đặc được hòa tan trong etanol (150 ml) được bổ sung vào vào kali hydroxit (810 mg, 14 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,7 mg, hiệu suất: 80%).

(Bước 57-2) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-azido-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(oxiran-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (3,0 g, 7,4 mmol) thu được từ bước 57-1 được hòa tan trong dung môi trộn chứa metanol và nước (8:1). Natri azit (2,4 g, 37 mmol) và amoni clorua (1,2 g, 22 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó, được gia nhiệt và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3.3 mg, hiệu suất: 99%).

(Bước 57-3) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-amino-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-azido-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (2,8 g, 5,8 mmol) thu được từ bước 57-2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (130 mL) được bổ sung vào triphenylphosphin (3,0 g, 12 mmol) và nước (0,13 mL) và sau đó được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan:metanol=10:1 + 1% trietylamin) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,0 g, hiệu suất: 80%).

(Bước 57-4) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-amino-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (980 mg, 2,2 mmol) thu được từ bước 57-3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL) được bổ sung vào N,N-diisopropyletylamin (0,77 mL, 4,4 mmol) và 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen (490 mg, 2,2 mmol) và được khuấy ở 50°C trong thời gian 6 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (580 mg, hiệu suất: 42%).

(Bước 57-5) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)axetamido)phenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-nitrophenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (550 mg, 0,88 mmol) thu được từ bước 57-4 được hòa tan trong metanol (6 mL) được bổ sung vào Niken Raney (1 mL), được lấp đầy bằng khí hydro và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, lớp hữu cơ được làm khô và sau đó được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL) được bổ sung vào axit 2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)axetic (280 mg, 0,88 mmol) và diisopropyletylamin (0,38 mL, 2,2 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng

dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan:etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (360 mg, hiệu suất: 46%).

(Bước 55-6) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-((4-bromo-2-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)axetamido)phenyl)amino)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (160 mg, 0,18 mmol) thu được từ bước 57-5 được bổ sung vào và được hòa tan trong axit axetic (6 mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan:etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (140 mg, hiệu suất: 92%).

(Bước 55-7) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyldiphenylsily)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (140 mg, 0,17 mmol) thu được từ bước 57-6 được hòa tan trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào 1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (110 mg, 0,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan:etylaxetat = 3:1) để thu được hợp

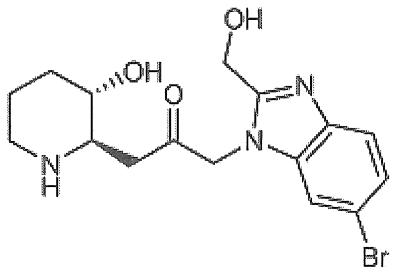
chất nêu ở tiêu đề này (120 mg, hiệu suất: 88%).

(Bước 55-8) Điều chế 1-(5-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (40 mg, 0,05 mmol) thu được từ bước 57-7 được hòa tan trong 6N dung dịch hydro clorua (4 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH=7) bằng kali cacbonat và sau đó được chiết bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (13 mg, hiệu suất: 74%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,77 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 58: Điều chế 1-(6-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

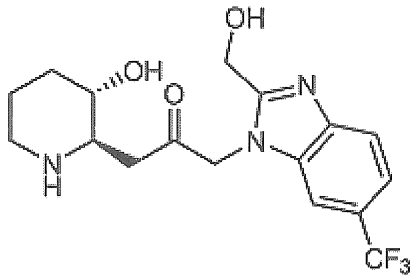


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 57-1 đến bước 57-8 trong Ví dụ 57, ngoại trừ 4-bromo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 57-4 trong Ví dụ 57, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 77%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,36 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m,

2H), 1,91 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

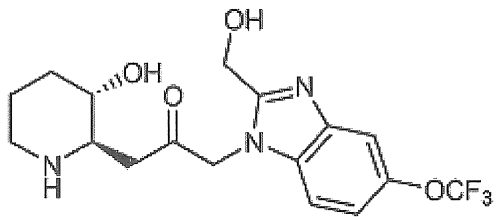
Ví dụ 59: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 57-1 đến bước 57-8 trong Ví dụ 57, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 57-4 trong Ví dụ 57, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (16 mg, hiệu suất: 58%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 5,49 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,16-1,38 (m, 2H).

Ví dụ 60: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-5-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

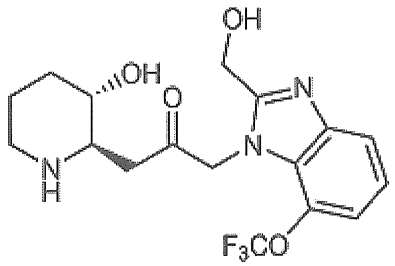


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 57-1 đến bước 57-8 trong Ví dụ 57, ngoại trừ 1-flo-2-nitro-4-(triflometoxy)benzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 57-7 trong Ví dụ 57, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 61%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,59 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,39 (m, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (m,

1H), 2,10 (s, 1H), 1,92 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

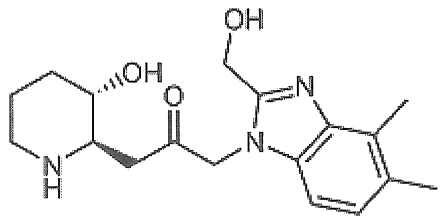
Ví dụ 61: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-7-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 57-1 đến bước 57-8 trong Ví dụ 57, ngoại trừ 2-flo-1-nitro-3-(triflometoxy)benzen được sử dụng thay cho 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen trong bước 57-4 trong Ví dụ 57, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8 mg, hiệu suất: 46%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,99 (d, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

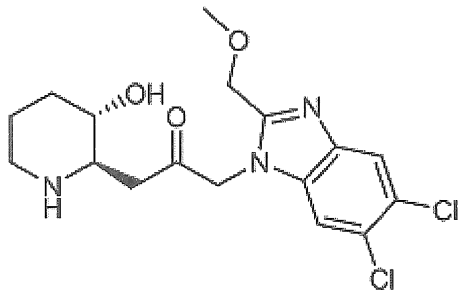
Ví dụ 62: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (36 mg, hiệu suất: 72%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,11 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,27 (dd, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

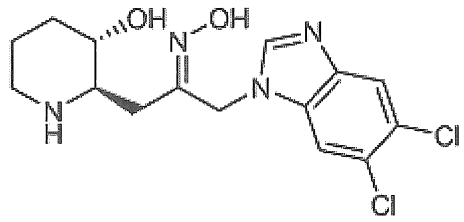
Ví dụ 63: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-(metoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5,6-diclo-2-(metoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (28 mg, hiệu suất: 78%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,91 (s, 2H), 5,34 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00 (M, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 64: Điều chế 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim

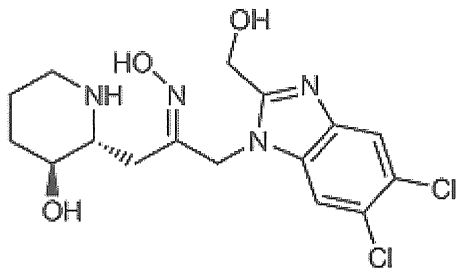


1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on (50 mg, 0,15 mmol) thu được từ Ví dụ 25 được hòa tan trong etanol (1,5 mL) được bổ sung từ từ vào hydroxylamin (20µL, 0,73 mmol) và natri axetat (72 mg, 0,88 mmol) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó kết tinh để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 29%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,37 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,10 (m,

2H), 4,51 (d, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,19-2,28 (m,2H), 1,83-1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,07-1,25 (m, 1H).

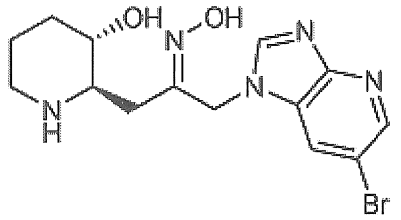
Ví dụ 65: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 64, ngoại trừ 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-piperidin-2-on được sử dụng thay cho 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (35 mg, hiệu suất: 71%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,80-7,95 (m, 2H), 5,19 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,60 (m, 1H).

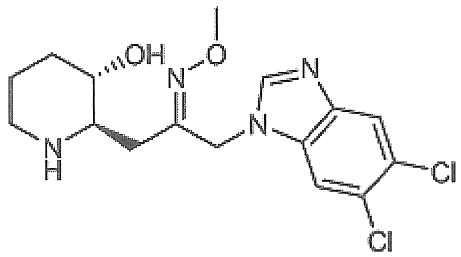
Ví dụ 66: Điều chế 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 64, ngoại trừ 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on được sử dụng thay cho 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 38%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36-8,51 (m, 3H), 5,12 (d, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,48 9m, 1H), 1,18-1,39 (m 2H).

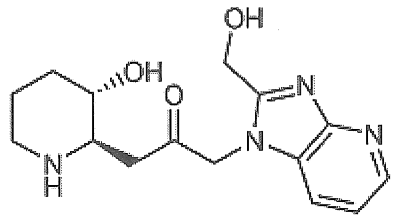
Ví dụ 67: Điều chế 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on O-metyl oxim



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 64, ngoại trừ metyl hydroxylamin được sử dụng thay cho hydroxylamin, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 28%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (d, 1H), 7,84-7,98 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,86 (d, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

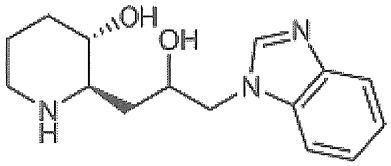
Ví dụ 68: Điều chế 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-imidazo[4,5-d]pryidin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 71%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,37 (dd, 2H), 4,81 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 69: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



(Bước 69-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo [d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

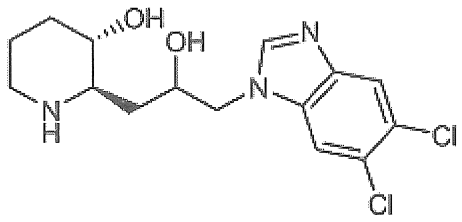
Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (200 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong metanol (1 mL) và sau đó được làm mát đến 0°C. Natri bohydrua (39 mg, 1,0 mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm kết thúc bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (180 mg, hiệu suất: 90%).

(Bước 69-2) Điều chế (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 69-1 được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (24 mg, hiệu suất: 78%).

^{1}H-NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ 8,23 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,06-2,05 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 4H).

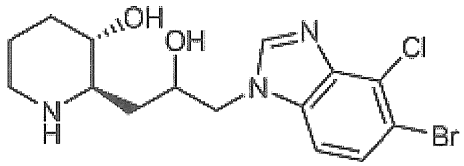
Ví dụ 70: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,06-3,05 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

Ví dụ 71: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol

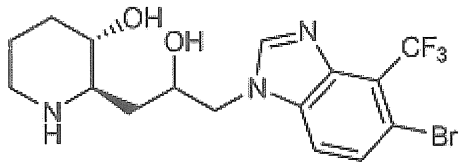


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (28 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,03 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

Ví dụ 72: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-

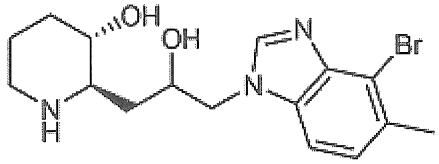
hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (21 mg, hiệu suất: 74%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

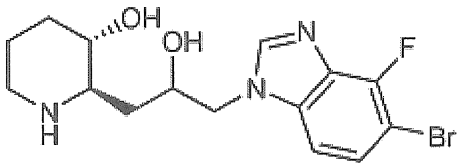
Ví dụ 73: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (18 mg, hiệu suất: 65%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,08 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

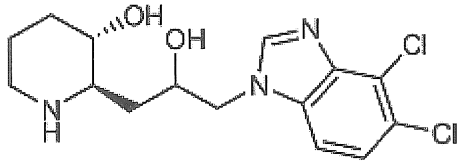
Ví dụ 74: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (17 mg, hiệu suất: 63%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

Ví dụ 75: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol

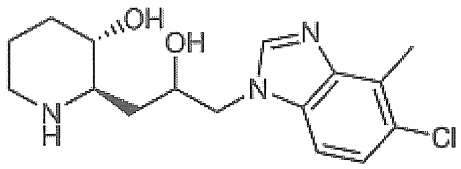


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 74%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,29 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,03 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

Ví dụ 76: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-

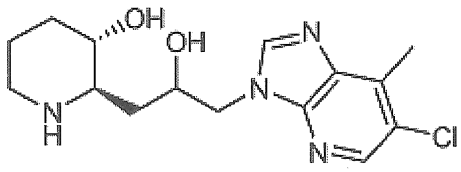
hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 71%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

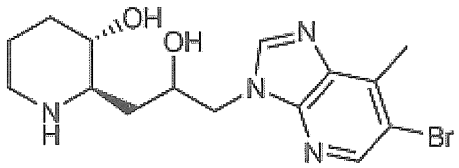
Ví dụ 77: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 2H).

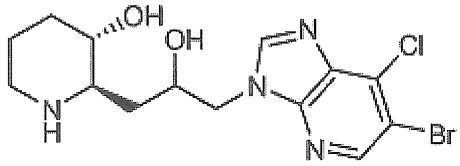
Ví dụ 78: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27 mg, hiệu suất: 77%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,98 (d, 1H), 1,83 (d, 1H), 1,52 (d, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,18 (m, 1H).

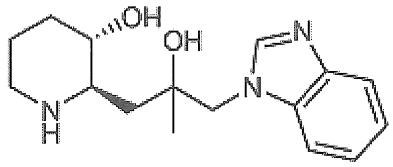
Ví dụ 79: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,99 (d, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,07 (m, 1H).

Ví dụ 80: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol



(Bước 80-1) Benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

Metyl magie bromua (420 µL, 0,42 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 mL) và được làm mát đến 0°C. Benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (89 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1 mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch nêu trên. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm kết thúc bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (42 mg, hiệu suất: 46%).

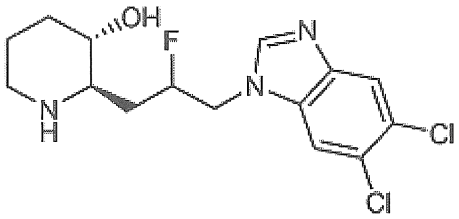
(Bước 80-2) Điều chế (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, bằng cách sử dụng benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 80-1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 68%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,29 (m, 6H), 5,34 (t, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (d, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,82 (d, 9H), 0,02 (m, 6H).

Ví dụ 81: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-flopropyl)piperidin-3-

ol



(Bước 81-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-flopropyl)piperidin-1-carboxylat

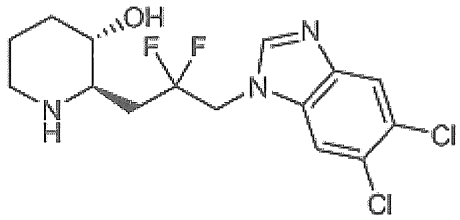
Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (73 mg, 0,12 mmol) thu được từ bước 70-1 trong Ví dụ 70 được hòa tan trong diclometan (1 mL) và được làm mát đến -78°C. Dietylaminotriflometyl sulfua (16 µL, 0,12 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm kết thúc bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa, và được chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (51 mg, hiệu suất: 69%).

(Bước 81-2) Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-flopropyl)piperidin-3-ol

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, bằng cách sử dụng benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-flopropyl)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 80-1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (24 mg, hiệu suất: 64%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 1,83-1,82 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 3H).

Ví dụ 82: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,2-diflopropyl)piperidin-3-ol



(Bước 82-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,2-diflopropyl)piperidin-1-carboxylat

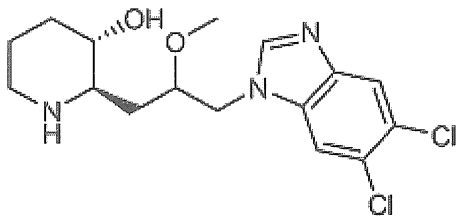
Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và được làm mát đến -78°C được bổ sung từ từ từng giọt vào dietylaminotriflometyl sulfua (67 µL, 0,51 mmol). Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 12 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm kết thúc bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=2:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (42 mg, hiệu suất: 41%).

(Bước 82-2) Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,2-diflopropyl)piperidin-3-ol

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, bằng cách sử dụng benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,2-diflopropyl)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 82-1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (17 mg, hiệu suất: 68%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,95-4,83 (m, 2H), 4,74-4,73 (dd, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H).

Ví dụ 83: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metoxypropyl)piperidin-3-ol



(Bước 83-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (200 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong metanol (1 mL) và sau đó được làm mát đến 0°C. Natri bohydrua (39 mg, 1,0 mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm kết thúc bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (180 mg, hiệu suất: 90%).

(Bước 83-2) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metoxypropyl)piperidin-1-carboxylat

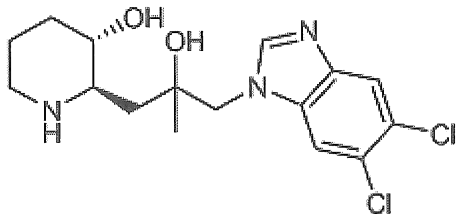
Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,17 mmol) thu được từ bước 83-1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 mL) và sau đó được làm mát đến 0°C. Natri bohydrua (39 mg, 1,0 mmol) và metyl iodua (16 µL, 0,25 mmol) được bổ sung tuần tự từ từ vào dung dịch đó. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được làm kết thúc bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat 100%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (80 mg, hiệu suất: 78%).

(Bước 83-3) Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metoxypropyl)piperidin-1-carboxylat

Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metoxypropyl)piperidin-1-carboxylat (50 mg, 0,08 mmol) thu được từ bước 83-2 được hòa tan hoàn toàn trong dung dịch axit clohydric 6N (4 mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được làm mát lên đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được điều chỉnh đến độ pH=9 bằng cách bổ sung kali cacbonat. Sản phẩm tạo thành được pha loãng bằng một lượng dư nước và được chiết bằng clorofom. Phần chiết được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 75%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H).

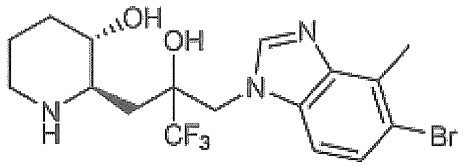
Ví dụ 84: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 80-1 và bước 80-2 trong Ví dụ 80, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22 mg, hiệu suất: 71%).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d): δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 85: Điều chế (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



(Bước 85-1) Điều chế benzyl (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat

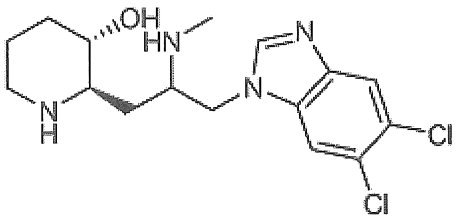
Benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5 mL) được bổ sung vào trimetyl(triflometyl)silan (36 mL, 0,24 mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từ từ tertbutylamoni florua (190 ml, 0,19 mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (diclometan: metanol = 10:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (61 mg, hiệu suất: 55%).

(Bước 85-2) Điều chế (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metyl -1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol

Benzyl (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (60 mg, 0,09 mmol) thu được từ bước 85-1 được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 6N (3 mL) và sau đó được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được trung hòa (pH=7) bằng kali cacbonat, và được chiết bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom và một lượng nhỏ axeton. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27 mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,20 (dd, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,01 (d, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,28 (d, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 1H).

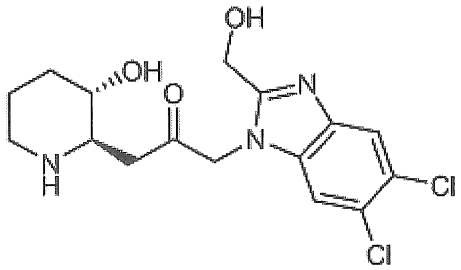
Ví dụ 86: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-(metylamino)propyl)piperidin-3-ol



1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on (20 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong etanol (2 mL) được bổ sung vào metylamin hydroclorua (19 mg, 0,29 mmol), titan(IV) isopropoxit (86 µL, 0,29 mmol) và trietylamin (41 µL, 0,29 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Natri bohydrua (8 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô đặc được kết tinh lại bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (5 mg, hiệu suất: 10%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ví dụ 87: Điều chế 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

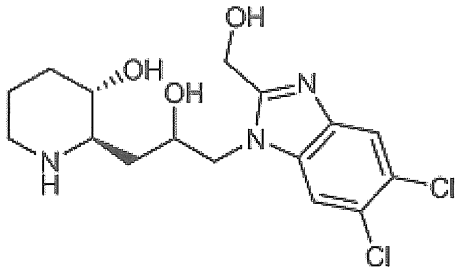


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 56-1, Bước 56-2 và bước 56-3 trong Ví dụ 56, ngoại trừ (5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (24 mg, hiệu

suất: 78%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,87 (d, 2H), 5,37 (dd, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 88: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



(Bước 88-1) Điều chế 2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 56-1 trong Ví dụ 56, ngoại trừ (5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol được sử dụng thay cho (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (81 mg, hiệu suất: 92%).

(Bước 88-2) Điều chế (2R,3S)-benzyl 3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat

2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol (75 mg, 0,23 mmol) thu được từ bước 88-1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được bổ sung vào kali cacbonat (62 mg, 0,45 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat (130 mg, 0,27 mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (160

mg, hiệu suất: 93%).

(Bước 88-3) Điều chế benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat

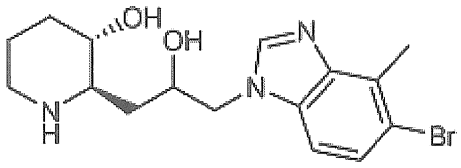
Benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat (90 mg, 0,12 mmol) thu được từ bước 88-2 được hòa tan trong metanol (5 mL) được bổ sung vào natri bohydrua (14 mg, 0,37 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etylaxetat = 3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (36 mg, hiệu suất: 40%).

(Bước 88-4) Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol

Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(2-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 88-3 được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat thu được từ bước 88-3, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 84%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,77 (m, 3H), 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,38 (dt, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

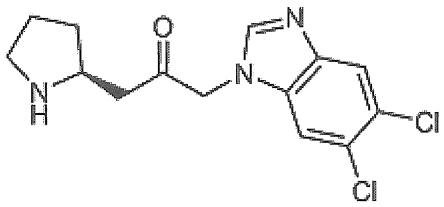
Ví dụ 89: Điều chế (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 69-1 và bước 69-2 trong Ví dụ 69, ngoại trừ benzyl (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-oxopropyl)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2 mg, hiệu suất: 22%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,93 (m, H), 2,78 (d, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (d, 1H), 1,86 (d, 1H)1,79 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).

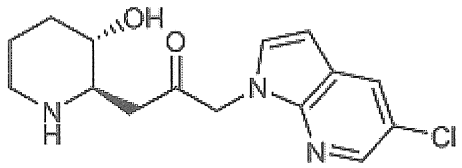
Ví dụ 90: Điều chế (S)-1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-(pyrolidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ benzyl (S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)pyrolidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho benzyl (2R,3S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)piperidin-1-carboxylat, nhờ đó thu được hợp chất trung gian (69 mg, hiệu suất: 77%) và hợp chất nêu ở tiêu đề này (21 mg, hiệu suất: 64%) được tổng hợp từ đó.

^{1}H-NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ 9,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H).

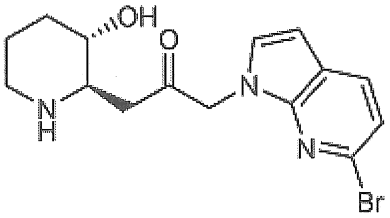
Ví dụ 91: Điều chế 1-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (5 mg, hiệu suất: 13%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

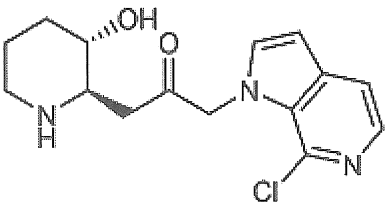
Ví dụ 92: Điều chế 1-(6-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-((2R, 3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11 mg, hiệu suất: 25%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,92 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,70 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

Ví dụ 93: Điều chế 1-(7-clo-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on

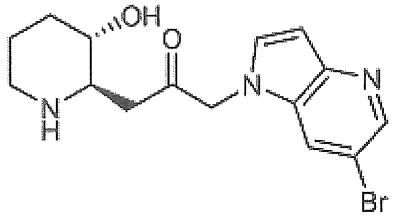


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví

dụ 1, ngoại trừ 7-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 20%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,88 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,52 (d, 2H), 4,73 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

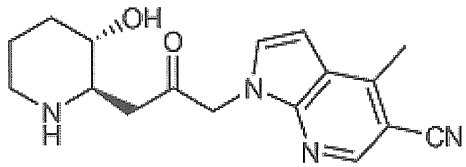
Ví dụ 94: Điều chế 1-(6-bromo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 6-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 22%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,25 (d, 2H), 4,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 95: Điều chế 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril

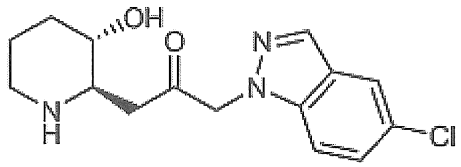


Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (29 mg, hiệu suất: 78%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,27 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,87 (d, 1H),

1,54 (d, 1H), 1,32 (d, 1H), 1,20 (m, 1H).

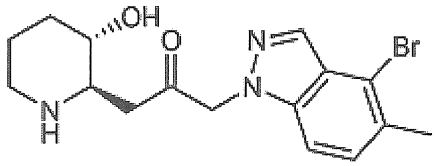
Ví dụ 96: Điều chế 1-(5-clo-1H-indazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-1H-indazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15 mg, hiệu suất: 29%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,03 (m, 5H), 2,66 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

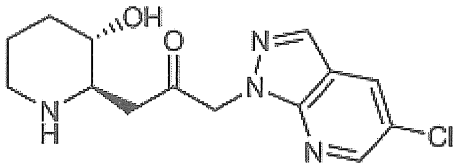
Ví dụ 97: Điều chế 1-(4-bromo-5-metyl-1H-indazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 4-bromo-5-metyl-1H-indazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (28 mg, hiệu suất: 61%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,94 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,44 (d, 2H), 4,74 (d, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,85 (d, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,19 (t, 1H).

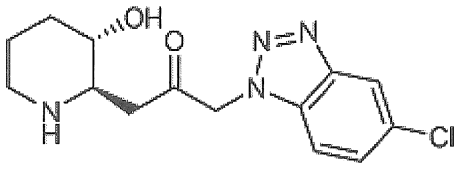
Ví dụ 98: Điều chế 1-(5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 và bước 1-2 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10 mg, hiệu suất: 17%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,68 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,38 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

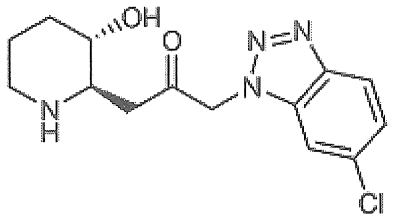
Ví dụ 99: Điều chế 1-(5-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, và sau đó được tách bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1: 1), nhờ đó thu được hợp chất trung gian. Sau đó, phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (12 mg, hiệu suất: 64%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,80 (d, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (m, 1H).

Ví dụ 100: Điều chế 1-(6-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on



Phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-1 trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol được sử dụng thay cho 1H-benzo[d]imidazol, và sau đó được tách bằng phương pháp sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 1: 1), nhờ đó thu được hợp chất trung gian. Sau đó, phản ứng được tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1-2 trong Ví dụ 1, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10 mg, hiệu suất: 69%).

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,17 (m, 1H).

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm sự ức chế hoạt tính enzym của PRS *in vitro*

Để xác nhận hoạt tính sinh học của các hợp chất được điều chế trong Ví dụ, % ức chế hoặc trị số IC_{50} của hoạt tính enzym PRS (enzym phosphoribosylpyrophosphat synthetaza) được tính toán.

Cụ thể, phần tương ứng với PRS trong cDNA của EPRS được tạo dòng phụ, và protein PRS thu được có độ tinh khiết cao được tinh chế và sử dụng trong thử nghiệm. Hợp chất (1μM) được điều chế trong các Ví dụ được bổ sung vào dung dịch đệm phản ứng (20 mM KPO_4 (pH=7,4), 6 mM MgAc, 5 mM ATP, 400 mg/mL tRNA, 0,5 mM DTT, 20 mCi[^{3}H]prolin (1 mCi/mL)) và cho phép phản ứng ở nhiệt độ 37°C trong thời gian từ 5 đến 10 phút. Phản ứng được làm kết thúc bằng giấy 3M được làm khô trước bằng cách bổ sung 5% TCA. Hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy chất lỏng.

Trị số IC_{50} của các hợp chất tương ứng được tính toán và phân tích bằng cách sử dụng Microsoft Excel hoặc Sigma Plot 8.0. Các kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. Trong bảng 1, các kết quả được phân chia thành A, B và C theo khoảng của IC_{50}. Trường hợp khi IC_{50}

thu được bằng 100nM hoặc nhỏ hơn được thể hiện bằng "A", trường hợp khi IC_{50} là từ 100 đến 500nM được thể hiện bằng "B", và trường hợp khi IC_{50} bằng 500 nM hoặc cao hơn được thể hiện bằng "C".

Bảng 1

Ví dụ số	PRS IC_{50}	Ví dụ số	PRS IC_{50}	Ví dụ số	PRS IC_{50}	Ví dụ số	PRS IC_{50}
1	C	26	A	51	C	76	C
2	A	27	A	52	C	77	C
3	A	28	A	53	C	78	A
4	A	29	C	54	C	79	B
5	A	30	C	55	C	80	C
6	B	31	C	56	A	81	C
7	A	32	B	57	B	82	C
8	A	33	A	58	A	83	C
9	A	34	B	59	A	84	C
10	B	35	A	60	C	85	C
11	B	36	A	61	C	86	C
12	A	37	A	62	C	87	A
13	A	38	B	63	C	88	B
14	A	39	A	64	C	89	A
15	A	40	A	65	C	90	C
16	A	41	A	66	C	91	B
17	A	42	A	67	C	92	C
18	A	43	C	68	B	93	B
19	A	44	C	69	C	94	C
20	A	45	B	70	B	95	C
21	B	46	A	71	A	96	C
22	A	47	C	72	C	97	B
23	A	48	C	73	C	98	C
24	A	49	C	74	C	99	B

25	A	50	C	75	C	100	C

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm ức chế sự phát triển của tế bào ung thư

Các tế bào NCI-H460, dòng tế bào ung thư phổi, được nuôi cấy trong 5% CO_2, tủ ủ 37°C sử dụng bình thót cổ dùng cho môi trường nuôi cấy mô 75 cm^2. Đĩa 96 lỗ được sử dụng để đánh giá. Các đĩa này được chuẩn bị bằng cách đổ vào mỗi lỗ ở các nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 6000 đến 12000 tế bào/lỗ theo tốc độ phát triển của dòng tế bào. Môi trường chứa 5% FBS được phân phối 200 µL/lỗ và được sử dụng. Môi trường được nuôi cấy trong thời gian 24 giờ. Sau khi xác nhận trạng thái của tế bào và dạng phân tán của đĩa 96 lỗ dưới kính hiển vi, chúng được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp theo. Các hợp chất được đánh giá ở các nồng độ bằng 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,03, 0,01 µM. Sau khi loại bỏ môi trường hiện tại, các hợp chất ở các nồng độ khác nhau được xử lý với lượng bằng 200 µL/lỗ. Các đĩa được xử lý bằng các hợp chất được nuôi cấy thêm trong thời gian 48 giờ, và khả năng sống của tế bào được đo bằng thử nghiệm MTT để tính các trị số IC_{50}.

% Ức chế và trị số IC_{50} của các hợp chất tương ứng được tính toán và phân tích bằng cách sử dụng Sigma Plot 8.0. Kết quả được thể hiện bằng A, B và C trong bảng 2 dưới đây.. Trường hợp khi IC_{50} thu được bằng 5 µM hoặc nhỏ hơn được thể hiện bằng "A", trường hợp khi IC_{50} nằm trong khoảng từ 5 đến 30 µM được thể hiện bằng "B", và trường hợp khi IC_{50} bằng 30 µM hoặc cao hơn được thể hiện bằng "C".

Bảng 2

Ví dụ số	NCI-H460 IC_{50}	Ví dụ số	NCI-H460 IC_{50}	Ví dụ No.	NCI-H460 IC_{50}	Ví dụ số	NCI-H460 IC_{50}
1	C	19	B	40	A	80	C
2	B	20	A	42	A	81	C
3	B	21	B	46	C	82	C
4	B	22	A	48	C	83	C
5	B	23	B	50	C	84	C
6	C	24	B	51	C	87	A

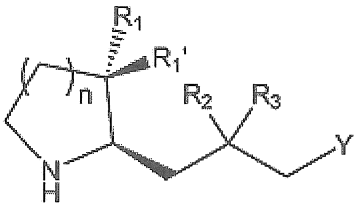
7	B	25	A	52	C	88	C
8	B	26	A	56	C	89	C
9	C	27	B	57	B	90	C
10	B	28	C	58	B	92	C
11	B	30	C	59	B	93	C
12	A	32	C	60	C	94	C
13	A	33	B	61	C	95	C
14	A	35	B	62	C	99	C
15	A	36	B	69	C	100	C
16	B	37	A	70	B		
17	B	38	C	71	B		
18	B	39	A	78	C		

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng điều trị bệnh chống lại bệnh xơ hóa tim trong mô hình chuột nhắt

Mô hình của phương pháp co động mạch chủ cơ ngang (Transverse Aorta Constriction - TAC) được sử dụng cho bệnh xơ hóa tim. Động mạch vô danh phải và động mạch cảnh trái của chuột nhắt C57BL/6 (n = 8~10) được đưa vào ống nối một phần, nhờ đó gây ra sự phình trướng tâm thất trái và bệnh xơ hóa do sự quá tải của áp lực. Tất cả các loại dược phẩm được dùng qua đường miệng ở 10 mg/kg một ngày trong thời gian hai tuần sau sự kích thích bằng TAC. Nhiều sợi cơ tim bị hoại tử và phân hủy cục bộ cho mỗi số lượng đơn vị của các sợi cơ của tâm thất trái của chuột nhắt được đo sau khi nhuộm H&E bằng kỹ thuật phân tích hình ảnh mô bệnh học ở thời điểm kết thúc thử nghiệm, nhờ đó đánh giá mức độ hư hại đối với cơ tim (Fig. 1). Tỷ lệ phần trăm của các sợi colagen trên mỗi đơn vị diện tích của chuột được đo sau khi nhuộm Sirius đỏ, nhờ đó đánh giá mức độ của bệnh xơ hóa được khu trú quanh mạch (Fig. 2 và Fig. 3). Ngoài ra, mRNA của mô tim được chiết ở thời điểm kết thúc thử nghiệm, và mức biểu hiện mRNA của yếu tố sinh trưởng beta1 biến nạp ở chuột (TGF-ß1), yếu tố sợi, cũng được đo (Fig. 4).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối dược dụng của nó:



công thức hóa học 1

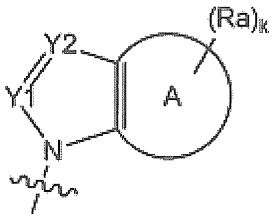
trong công thức hóa học 1 này:

n là 1, hoặc 2,

R_1 là hydro, hoặc hydroxy,

R_1' là hydro,

R_2 là hydroxy, halogen, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino hoặc C_{1-4} alkoxy; R_3 là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O), hydroxyimino (=N-OH), hoặc C_{1-4} alkoxyimino (=N-O-(C_{1-4} alkyl));

Y là  ,

Y1 là N, CH, hoặc CR_4,

trong đó R_4 là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, và mỗi R_9 và R_{10} độc lập là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl,

Y2 là N, hoặc CH,

A là benzen, heteroaryl có từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, hoặc xyclohexen, ở dạng vòng sáu cạnh,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, và

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R_2 là hydroxy, flo, amino, metylamino, dimetylamino hoặc metoxy; R_3 là hydro, flo, metyl, hoặc triflometyl; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O), hydroxyimino (=N-OH), hoặc metoxyimino (=N-OCH_3).

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

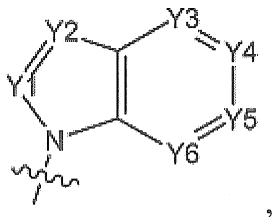
trong đó A là benzen, pyridin, pyrimidin, hoặc xyclohexen.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R_4 là metyl, etyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, 1-hydroxyetyl, triflometyl, metoxymetyl, aminometyl, hoặc (dimetylamino)metyl.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

trong đó:

Y là 

,

Y3 là N, hoặc C-R_5;

Y4 là N, hoặc C-R_6;

Y5 là N, hoặc C-R_7;

Y6 là N, hoặc C-R_8,

R_5 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc halogen;

R_6 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy;

R_7 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, hoặc xyano; và

R_8 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc halogen.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 5,

trong đó:

R_5 là hydro, metyl, triflometyl, flo, clo, hoặc brom;

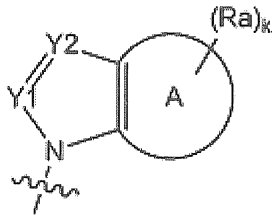
R_6 là hydro, metyl, triflometyl, triflometoxy, flo, clo, brom, xyano, hoặc carboxy;

R_7 là hydro, metyl, triflometyl, flo, clo, hoặc brom; và

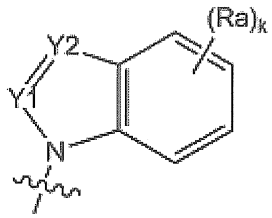
R_8 là hydro, metyl, triflometyl, triflometoxy, clo, hoặc brom.

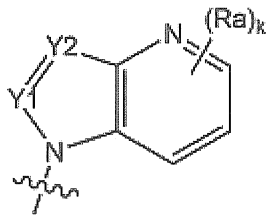
7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

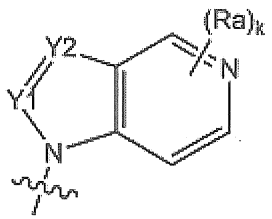
trong đó:

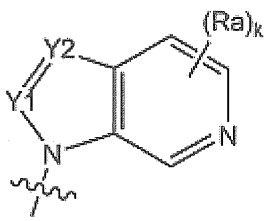


được chọn từ nhóm gồm:

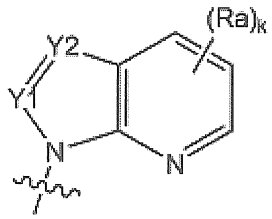


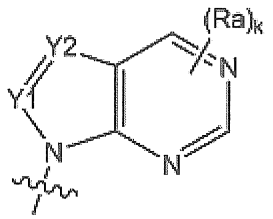
,


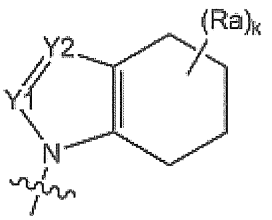
,


,


,



,


, và


; và

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 7,

trong đó mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy.

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 8,

trong đó mỗi Ra độc lập là metyl, triflometyl, triflometoxy, flo, clo, brom, xyano, hoặc

carboxy.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

trong đó:

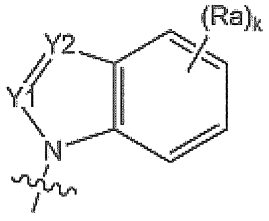
n là số nguyên bằng 1 hoặc 2,

R_1 là hydro hoặc hydroxy,

R_1' là hydro,

R_2 là hydroxy, halogen, C_{1-4} alkylamino, hoặc C_{1-4} alkoxy;

R_3 là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} haloalkyl; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O), hydroxyimino(=N-OH), hoặc C_{1-4} alkoxyimino (=N-O-(C_{1-4} alkyl));

Y là 

,

Y1 là CH, hoặc CR_4,

trong đó R_4 là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng amino, hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng di(C_{1-4} alkyl)amino,

Y2 là N,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, và

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc halogen.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

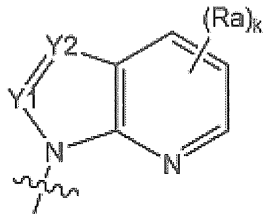
trong đó:

n là 2,

R_1 là hydroxy,

R_1' là hydro,

R_2 là hydroxy; R_3 là hydro; hoặc R_2 và R_3 cùng tạo ra oxo (=O);

Y là 

,

Y1 là CH,

Y2 là N,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halogen, hoặc xyano.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

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

1) 1-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

2) 1-(5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

3) 1-(6-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

4) 1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

5) 1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

6) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

7) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

8) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

9) 1-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on,

10) 1-(5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

11) 1-(4,5-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

12) 1-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

13) 1-(5-flo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

14) 1-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

15) 1-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

16) 1-(4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

17) 1-(5-flo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

18) 1-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

19) 1-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

20) 1-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

21) 1-(4-clo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

22) 1-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

23) 1-(6-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

24) 1-(6-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

25) 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

26) 1-(6-bromo-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

27) 1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

28) 1-(6-clo-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

29) 1-(5-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

30) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

31) 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

32) 1-(6-clo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

33) 1-(7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

34) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,

35) 1-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

36) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(5-(triflometyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-on,

37) 1-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

38) 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-

b]pyridin-6-carbonitril,

39) 1-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

40) 1-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

41) 1-(5,7-diclo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

42) 1-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

43) muối hydroclorua của axit 3-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic,

44) muối 1-(6-clo-9H-purin-9-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on hydroclorua,

45) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-on,

46) 1-(5,6-diclo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

47) 1-(4,5-diflo-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

48) 1-(5,6-diclo-2-etyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

49) 1-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-3-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-on,

50) 1-(5,6-diclo-2-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

51) 1-(5,6-diclo-2-((dimetylamino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

52) 1-(2-(aminometyl)-5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

53) 1-(6-flo-2-(2-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

54) 1-(2-((R)-1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

55) 1-(2-((S)-1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

56) 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

57) 1-(5-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

58) 1-(6-bromo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

59) 1-(2-(hydroxymetyl)-6-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

60) 1-(2-(hydroxymetyl)-5-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

61) 1-(2-(hydroxymetyl)-7-(triflometoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

62) 1-(2-(hydroxymetyl)-4,5-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

63) 1-(5,6-diclo-2-(metoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

64) 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim,

65) 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim,

66) 1-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on oxim,

67) 1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on O-metyl oxim,

68) 1-(2-(hydroxymetyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

69) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

70) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

71) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

72) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

73) (2R,3S)-2-(3-(4-bromo-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

74) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

75) (2R,3S)-2-(3-(4,5-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

76) (2R,3S)-2-(3-(5-clo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

77) (2R,3S)-2-(3-(6-clo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

78) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

79) (2R,3S)-2-(3-(6-bromo-7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

80) (2R,3S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol,

81) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-flopropyl)piperidin-3-ol,

82) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,2-diflopropyl)piperidin-3-ol,

83) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-metoxypropyl)piperidin-3-ol,

84) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-ol,

85) (2R,3S)-2-(2-((5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

86) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-(metylamino)propyl)piperidin-3-ol,

87) 1-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

88) (2R,3S)-2-(3-(5,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

89) (2R,3S)-2-(3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-ol,

90) (S)-1-(5,6-diclo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-(pyrolidin-2-yl)propan-2-on,

91) 1-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

92) 1-(6-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

93) 1-(7-clo-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

94) 1-(6-bromo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

95) 1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril,

96) 1-(5-clo-1H-indazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

97) 1-(4-bromo-5-metyl-1H-indazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on,

98) 1-(5-clo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-

yl)propan-2-on,

99) 1-(5-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on, và

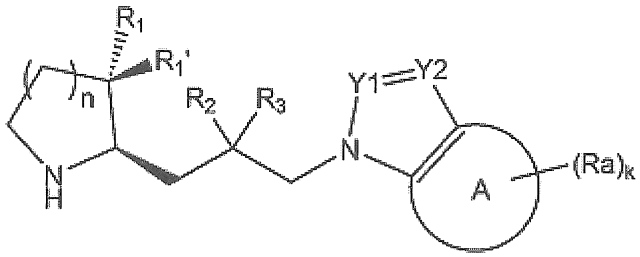
100) 1-(6-clo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypiperidin-2-yl)propan-2-on.

13. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây bao gồm các bước:

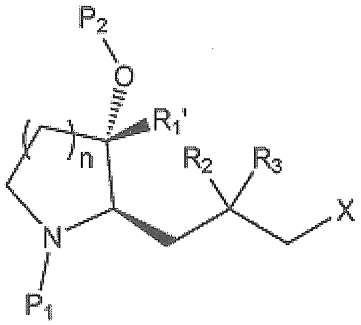
1) cho hợp chất có công thức hóa học 1-1 sau đây phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-2 sau đây để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3 sau đây; và

2) đưa hợp chất có công thức hóa học 1-3 sau đây vào phản ứng loại nhóm bảo vệ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây:

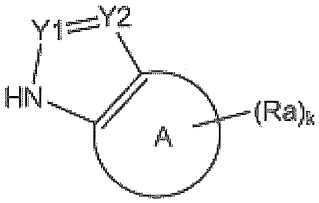
công thức hóa học 1:



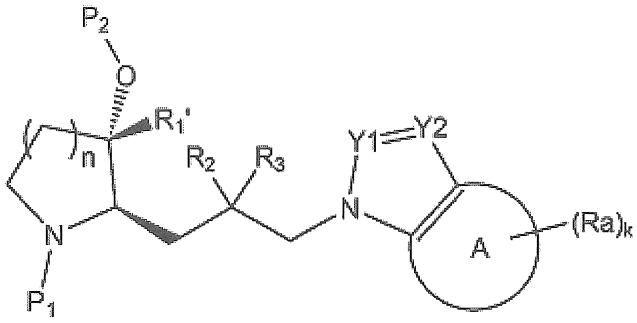
công thức hóa học 1-1:



công thức hóa học 1-2:



công thức hóa học 1-3:



trong các công thức hóa học 1, 1-1, 1-2 và 1-3,

n, R_1, R_1', R_2, R_3, Y1, Y2, A, k và Ra là như được xác định theo điểm 1,

X là halogen

P_1 là nhóm bảo vệ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm carbobenzyloxy, para-metoxybenzyl cacbonyl, tert-butyloxycacbonyl, 9-fluorenyl metyloxy cacbonyl, axetyl, benzoyl, benzyl và para-metoxybenzyl,

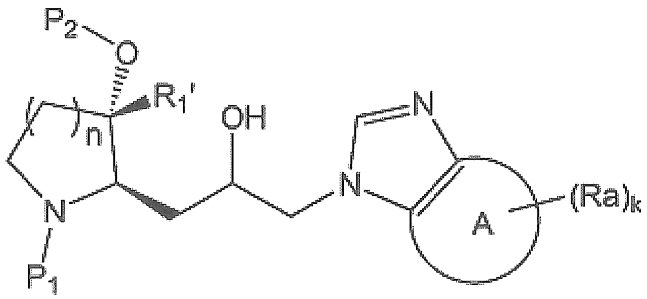
P_2 là nhóm bảo vệ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzoyl, benzyl, beta-metoxyetoxy metyl ete, metoxymetyl ete, para-metoxybenzyl ete, metylthiometyl ete, pivaloyl, tetrahydropyranyl, trityl, tert-butyldimetylsilyl, triisopropylsilyl ete, và etoxyetyl ete,

với điều kiện là khi R_1 là hydro, thì hydro được thế thay cho O-P_2 trong các công thức hóa học 1-1 và 1-3.

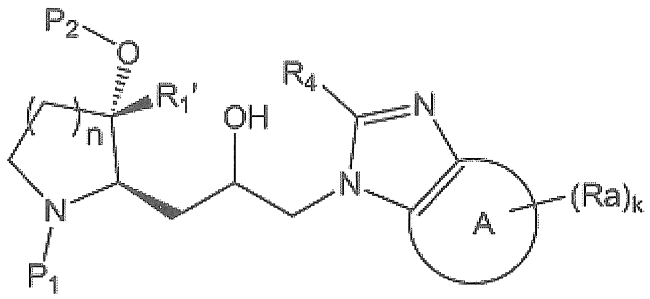
14. Dược phẩm ức chế hoạt tính của enzym PRS, chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang.

15. Hợp chất có công thức hóa học 2-9 hoặc hợp chất có công thức hóa học 2-13:

công thức hóa học 2-9:



công thức hóa học 2-13:



trong các công thức hóa học 2-9 và 2-13,

mỗi P_1 và P_2 độc lập là nhóm bảo vệ,

n là 1 hoặc 2,

R_1' là hydro,

R_4 là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$, trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, mỗi R_9 và R_{10} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl,

A là benzen, heteroaryl có từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, hoặc xyclohexen, có dạng vòng sáu cạnh,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4,

mỗi Ra độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, xyano, hoặc carboxy.

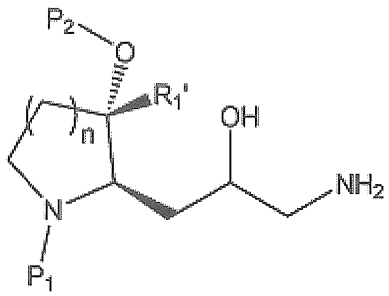
16. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-9 sau đây theo điểm 15 bao gồm các bước:

1) cho hợp chất có công thức hóa học 2-5 sau đây phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 2-6 sau đây với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-7 sau đây;

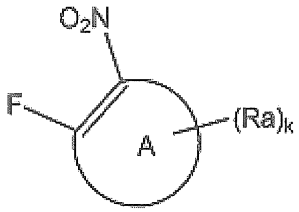
2) cho hợp chất có công thức hóa học 2-7 phản ứng với sự có mặt của hydro và kim loại để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-8 sau đây; và

3) cho hợp chất có công thức hóa học 2-8 sau đây phản ứng i) với sự có mặt của trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, và axit para toluensulfonic hoặc pyridin para toluensulfonat, hoặc ii) với sự có mặt của axit formic, để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-9 sau đây:

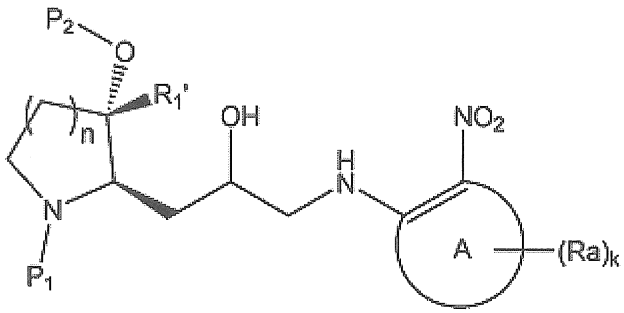
công thức hóa học 2-5:



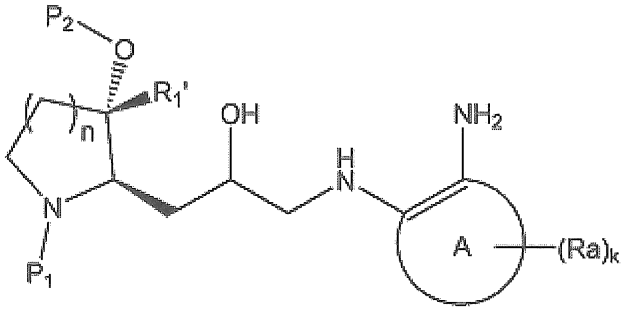
công thức hóa học 2-6:



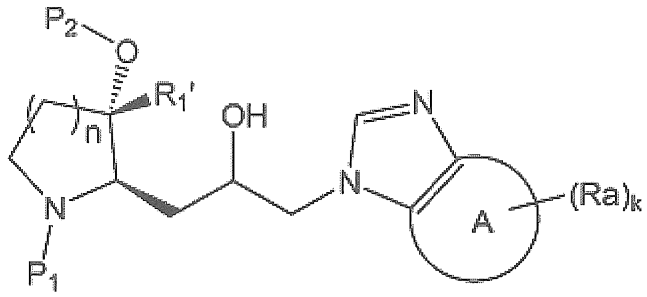
công thức hóa học 2-7:



công thức hóa học 2-8:



công thức hóa học 2-9:



trong các công thức hóa học từ 2-5 đến 2-9,

P_1, P_2, n, R_1', A, k và Ra là như được xác định theo điểm 15.

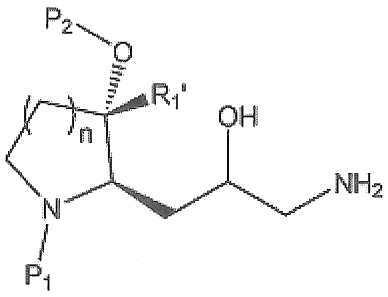
17. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-13 theo điểm 15 sau đây bao gồm các bước:

1) cho hợp chất có công thức hóa học 2-5 sau đây phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 2-6 sau đây với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-7 sau đây;

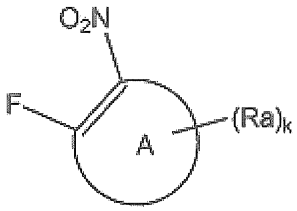
2) cho hợp chất có công thức hóa học 2-7 sau đây phản ứng với sự có mặt của hydro và kim loại để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-8 sau đây;

3) cho hợp chất có công thức hóa học 2-8 và axit carboxylic được thế bằng R_4 (R_4-COOH) phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp amit của bis-(2-oxo-3-oxazolydinyl)phosphoryl hydroclorua, 1-etyl-(3-(3-dimetylamino)propyl)-carbodiimit hydroclorua, benzotriazol-1-yloxy-tris-(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-ol, (benzotriazol-1-yloxy) tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, và bazơ của trietylamin, diisopropyl etylamin, pyridin, dimetylanilin, dimetylaminpyridin hoặc natri hydroxit để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-12; và:

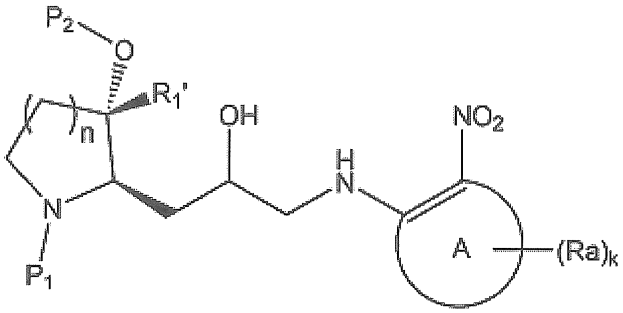
công thức hóa học 2-5:



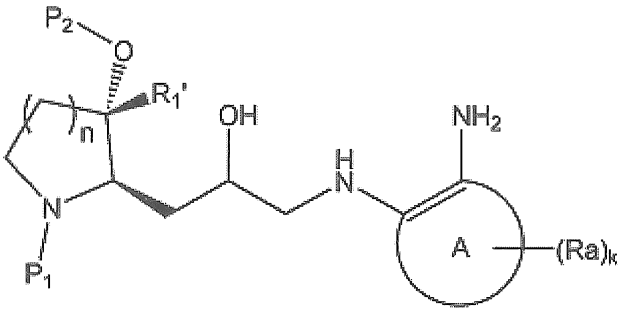
công thức hóa học 2-6:



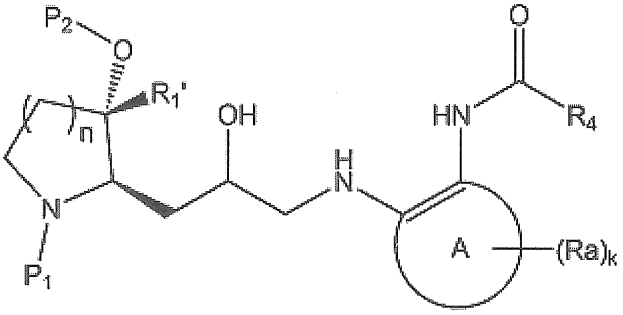
công thức hóa học 2-7:



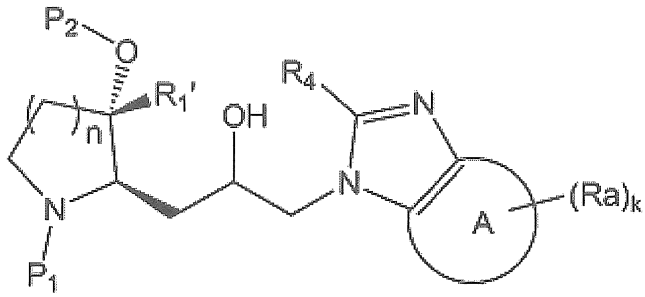
công thức hóa học 2-8:



công thức hóa học 2-12:



công thức hóa học 2-13:



trong các công thức hóa học từ 2-5 đến 2-8, 2-12 và 2-13,

P_1, P_2, n, R_1', R_4, A, k và Ra là như được xác định theo điểm 15.

Fig. 1

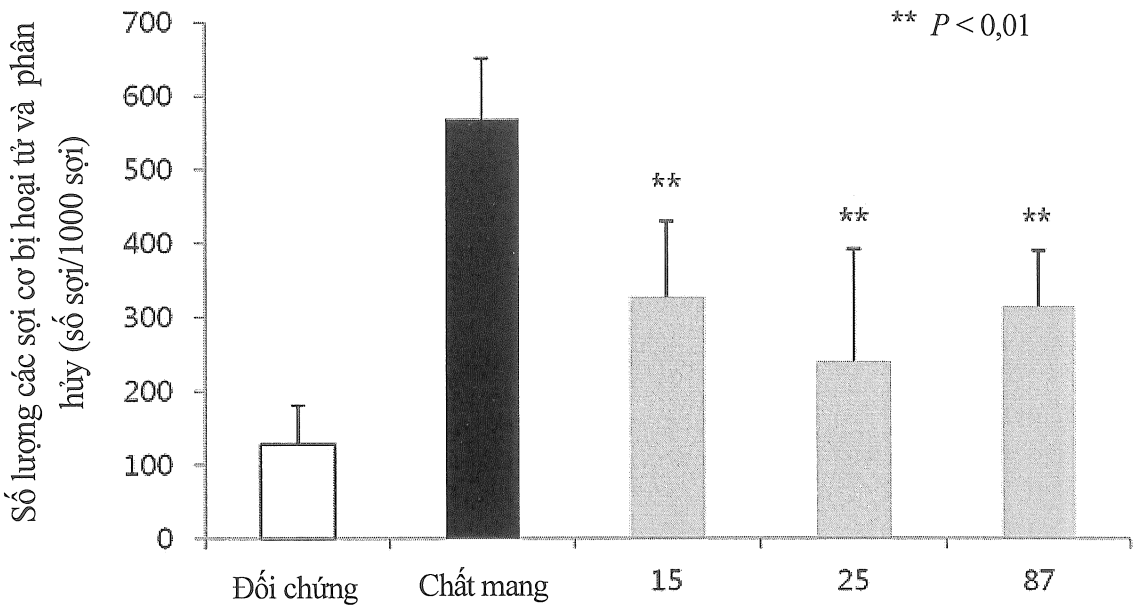

Số lượng các sợi cơ bị hoại tử và phân hủy (số sợi/1000 sợi)
700
600
500
400
300
200
100
0
** P < 0,01
**
**
**
Đối chứng
Chất mang
15
25
87

Fig. 2

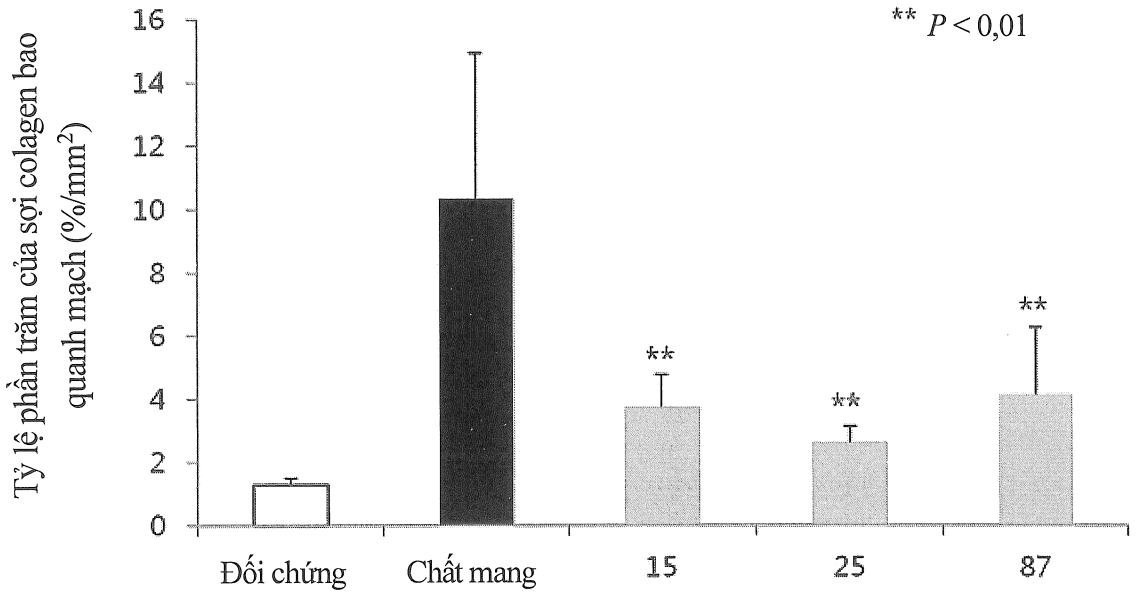

Tỷ lệ phần trăm của sợi colagen bao quanh mạch (%/mm2)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
** P < 0,01
**
**
**
Đối chứng
Chất mang
15
25
87

Fig. 3

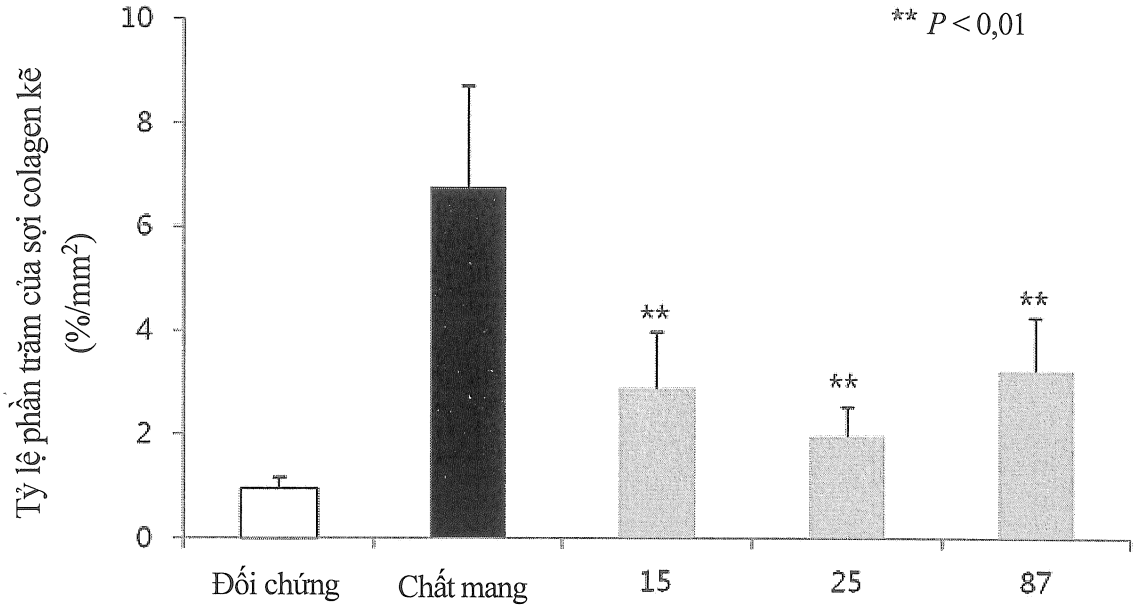
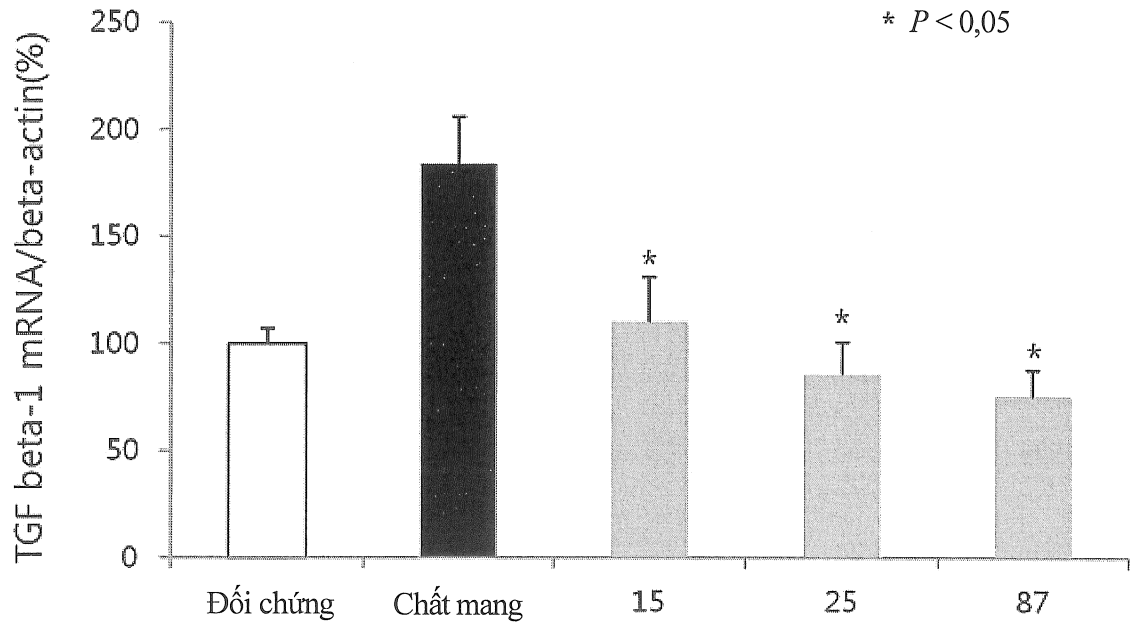

** $P < 0,01$
Tỷ lệ phần trăm của sợi colagen kẽ (%/mm²)
10
8
6
4
2
0
**
**
**
Đối chứng
Chất mang
15
25
87

Fig. 4


* $P < 0,05$
TGF beta-1 mRNA/beta-actin(%)
250
200
150
100
50
0
*
*
*
Đối chứng
Chất mang
15
25
87