MD/EP 4219487 T3 2025.05.31

# REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 4219487 (13) T3**

(51) Int. Cl:***C07D 413/14*** (2006.01.01)
***C07D 405/12*** (2006.01.01)
***C07D 405/14*** (2006.01.01)
***A61K 31/496*** (2006.01.01)
***A61P 3/10*** (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

**(21) Numărul de depozit:** e 2024 0311

**(22) Data de depozit:** 2019.06.11

**(15) Descriere**

**(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:**23155747.1, 2019.06.11

**(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:**4219487, 2023.08.02

**(31) Numărul cererii prioritare:**
201862684696 P; 201962846944 P; 201962851206 P

**(32) Data de depozit a cererii prioritare:**
2018.06.13; 2019.05.13; 2019.05.22

**(33) Ţara cererii prioritare:** US; US; US

**(48) Data publicării documentului corectat sau modificat:** BOPI nr. 05/2025, 2025.05.31

**(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat:** BOPI nr. 04/2025, 2025.04.30

**(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB:** EPB nr. 51/2024, 2024.12.18

**(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european:** BOPI nr. 03/2024, 2024.03.31

**(71) Solicitant:** PFIZER INC., US

**(72) Inventatori:** ASPNES Gary Erik, DE; BAGLEY Scott W., US; CURTO John M., US; EDMONDS David James, US; FLANAGAN Mark E., US; FUTATSUGI Kentaro, US; GRIFFITH David A., US; HUARD Kim, US; LIAN Yajing, US; LIMBERAKIS Chris, US; LONDREGAN Allyn T., US; MATHIOWETZ Alan M., US; PIOTROWSKI David W., US; RUGGERI Roger B., US

**(73) Titular:** PFIZER INC., US

**(74) Mandatar autorizat:** JENICICOVSCAIA Galina

## (54) Agonişti ai receptorului GLP-1 şi utilizările acestora

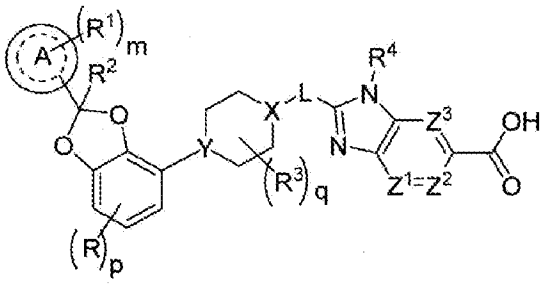
**(57) Rezumat:**

Se propun acizii 6-carboxilici ai benzimidazolilor şi 4-aza-, 5-aza- şi 7-aza-benzimidazolii în calitate de agonişti GLP-1 R, metode de obţinere a compuşilor menţionaţi şi metode de administrare a compuşilor menţionaţi la un mamifer, care are nevoie de aceştia (formula I).

Revendicări: 17

Figuri: 2

MD/EP 4219487 T3 2025.05.31



I

**Descriere:**
**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)**

**DOMENIUL INVENȚIEI**

Aici sunt furnizați acizi 6-carboxilici ai benzimidazolilor și 4-aza-, 5-aza- și 7-aza-benzimidazolilor ca agoniști GLP-1R, procedee de obținere a compușilor menționați și metode care cuprind administrarea compușilor menționați la un mamifer care are nevoie de aceștia.

**CONTEXTUL INVENȚIEI**

Diabetul este o problemă majoră de sănătate publică din cauza prevalenței sale în creștere și a riscurilor asociate pentru sănătate. Boala se caracterizează prin niveluri ridicate de glucoză din sânge care rezultă din deficiențe în producerea de insulină, acțiunea insulinei sau ambele. Sunt recunoscute două forme majore de diabet, de tip 1 și de tip 2. Diabetul de tip 1 (T1D) se dezvoltă atunci când sistemul imunitar al organismului distruge celulele beta pancreatice, singurele celule din organism care produc hormonul insulină care reglează glicemia. Pentru a supraviețui, persoanelor cu diabet zaharat de tip 1 trebuie să li se administreze insulină prin injecție sau cu o pompă. Diabetul zaharat de tip 2 (denumit în general T2DM) începe de obicei fie cu rezistență la insulină, fie atunci când există o producție insuficientă de insulină pentru a menține un nivel acceptabil de glucoză.

În prezent, sunt disponibile diverse abordări farmacologice pentru tratarea hiperglicemiei și, ulterior, a T2DM (Hampp, C. și colab. *Use of Antidiabetic Drugs in the US*, 2003-2012, *Diabetes Care* 2014, 37, 1367-1374). Acestea pot fi grupate în șase clase majore, fiecare acționând printr-un mecanism primar diferit: (A) Secretogogi de insulină, inclusiv sulfonil-uree (de exemplu, glipizidă, glimepiridă, gliburidă), meglitinide (de exemplu, nateglidină, repaglinidă), inhibitori de dipeptidil peptidază IV (DPP-IV) (de exemplu, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin, saxogliptin) și agoniști ai receptorului peptidei-1 asemănător glucagonului (GLP-1R) (de exemplu, liraglutidă, albiglutidă, exenatidă, lixisenatidă, dulaglutidă, semaglutidă), care măresc secreția de insulină acționând asupra celulelor beta pancreatice. Sulfonil-ureele și meglitinidele au eficacitate și tolerabilitate limitate, provoacă creștere în greutate și adesea induc hipoglicemie. Inhibitorii DPP-IV au o eficacitate limitată. Agoniștii GLP-1R comercializați sunt peptide administrate prin injecție subcutanată. Liraglutida este aprobată suplimentar pentru tratamentul obezității. (B) Se crede că biguanidele (de exemplu, metformina) acționează în principal prin scăderea producției hepatice de glucoză. Biguanidele cauzează adesea tulburări gastrointestinale și acidoză lactică, limitând și mai mult utilizarea lor. (C) Inhibitorii alfaglucozidazei (de exemplu, acarboza) scad absorbția intestinală de glucoză. Acești agenți cauzează adesea tulburări gastro-intestinale. (D) Tiazolidindionele (de exemplu, pioglitazona, rosiglitazona) acționează asupra unui receptor specific (receptor gamma activat de proliferatorul de peroxizomi) din ficat, mușchi și țesuturi adipoase. Acestea reglează metabolismul lipidic, sporind ulterior răspunsul acestor țesuturi la acțiunile insulinei. Utilizarea frecventă a acestor medicamente poate duce la creșterea în greutate și poate induce edem și anemie. (E) Insulina este utilizată în cazuri mai severe, fie singură, fie în combinație cu agenții de mai sus, iar utilizarea frecventă poate duce, de asemenea, la creșterea în greutate și prezintă un risc de hipoglicemie. (F) Inhibitorii transportorului cotransportator legat de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) (de exemplu, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin) inhibă reabsorbția glucozei în rinichi și, prin urmare, scad nivelurile de glucoză din sânge. Această clasă emergentă de medicamente poate fi asociată cu cetoacidoză și infecții ale tractului urinar.

Cu toate acestea, cu excepția agoniștilor GLP-1R și a inhibitorilor SGLT2, medicamentele au o eficacitate limitată și nu abordează cele mai importante probleme, scăderea funcției celulelor β și obezitatea asociată.

Obezitatea este o boală cronică care este foarte răspândită în societatea modernă și este asociată cu numeroase probleme medicale, inclusiv hipertensiune arterială, hipercolesterolemie și boli coronariene. În plus, este puternic corelată cu T2DM și rezistența la insulină, cea din urmă fiind în general însoțită de hiperinsulinemie sau hiperglicemie sau ambele. În plus, T2DM este asociat cu un risc crescut de două până la patru ori de boală coronariană. În prezent, singurul tratament care elimină obezitatea cu eficacitate ridicată este chirurgia bariatrică, dar acest tratament este costisitor și riscant. Intervenția farmacologică este în general mai puțin eficientă și asociată cu efecte secundare. Prin urmare, există o nevoie evidentă de intervenție farmacologică mai eficientă, cu mai puține efecte secundare și administrare convenabilă.

Deși T2DM este cel mai frecvent asociat cu hiperglicemia și rezistența la insulină, alte boli asociate cu T2DM includ rezistența hepatică la insulină, toleranța afectată la glucoză, neuropatia diabetică, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, hiperinsulinemia și boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD).

NAFLD este manifestarea hepatică a sindromului metabolic și este un spectru de afecțiuni hepatice care cuprind steatoză, steatohepatită non-alcoolică (NASH), fibroză, ciroză și în cele din urmă carcinom

hepatocelular. NAFLD şi NASH sunt considerate bolile hepatice grase primare, deoarece reprezintă cea mai mare proporţie de indivizi cu lipide hepatice crescute. Severitatea NAFLD/NASH se bazează pe prezenţa lipidelor, a infiltratului celular inflamator, a balonării hepatocitelor şi a gradului de fibroză. Deşi nu toţi indivizii cu steatoză progresează la NASH, o parte substanţială o face.

GLP-1 este un hormon incretin lung de 30 de aminoacizi secretat de celulele L din intestin ca răspuns la ingestia de alimente. S-a demonstrat că GLP-1 stimulează secreţia de insulină într-o manieră fiziologică şi dependentă de glucoză, scade secreţia de glucagon, inhibă golirea gastrică, scade apetitul şi stimulează proliferarea celulelor beta. În experimentele non-clinice, GLP-1 promovează competenţa continuă a celulelor beta prin stimularea transcripţiei genelor importante pentru secreţia de insulină dependentă de glucoză şi prin promovarea neogenezei celulelor beta (Meier şi colab. *Biodrugs*. 2003; 17 (2): 93-102).

La un individ sănătos, GLP-1 joacă un rol important în reglarea nivelurilor de glucoză din sânge postprandial prin stimularea secreţiei de insulină dependentă de glucoză de către pancreas, rezultând o absorbţie crescută a glucozei la periferie. GLP-1 suprimă, de asemenea, secreţia de glucagon, ceea ce duce la reducerea producţiei hepatice de glucoză. În plus, GLP-1 întârzie golirea gastrică şi încetineşte motilitatea intestinului subţire, întârziând absorbţia alimentelor. La persoanele cu T2DM, creşterea normală postprandială a GLP-1 este absentă sau redusă (Vilsboll T, şi colab. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

Holst (*Physiol. Rev*. 2007, 87, 1409) şi Meier (*Nat. Rev. Endocrinol*. 2012, 8, 728) descriu că agoniştii receptorilor GLP-1, cum ar fi GLP-1, liraglutida şi exendin-4, au 3 activităţi farmacologice majore pentru a îmbunătăţi controlul glicemic la pacienţii cu T2DM prin reducerea glicemiei a jeun şi postprandială (FPG şi PPG): (i) secreţia de insulină dependentă de glucoză crescută (prima şi a doua fază îmbunătăţite), (ii) activitatea de suprimare a glucagonului în condiţii de hiperglicemie, (iii) întârzierea vitezei de golire gastrică care are ca rezultat absorbţia întârziată a glucozei derivate din masă.

Rămâne necesitatea unei prevenţii şi/sau tratament uşor de administrat pentru bolile cardiometabolice şi asociate.

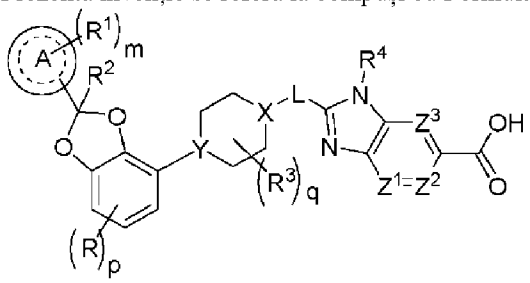
**SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR**

FIGURA 1 reprezintă un model de difracţie de raze X în pulbere observat pentru o formă cristalină anhidră (anhidrat) (Forma 1) a sării tris a compusului din Exemplul 7.

FIGURA 2 reprezintă un model de difracţie de raze X pe pulbere observat pentru o formă cristalină anhidră (anhidrat) (Forma A) a sării tris a compusului din Exemplul 10.

**DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENŢIEI**

Prezenta invenţie se referă la compuşi cu Formula I



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care

R este F, CI sau -CN;

p este 0 sau 1;

Inelul A este fenil sau un heteroaril cu 6 membri;

m este 0, 1, 2 sau 3;

fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre halogen, -CN, -alchil$C_{1-3}$ şi -Oalchil$C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil$C_{1-3}$ şi Oalchil $C_{1-3}$ este substituită cu 0 până la 3 atomi de F;

$R^2$ este H sau -alchil $C_{1-3}$, în care alchil este substituit cu 0 până la 1 OH;

fiecare $R^3$ este în mod independent F, -OH, -CN, -alchil $C_{1-3}$, -O alchil$C_{1-3}$ sau - cicloalchil $C_{3-4}$ sau 2 grupări $R^3$ pot cicliza împreună pentru a forma un -spirocicloalchil $C_{3-4}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ şi O alchil$C_{1-3}$, cicloalchil sau spirocicloalchil poate fi substituită după cum permite valenţa cu 0 până la 3 atomi de F şi cu 0 până la 1 -OH;

q este 0, 1 sau 2;

X-L este N-$CH_2$, $CHCH_2$ sau ciclopropil;

Y este CH sau N;

$R^4$ este -alchil $C_{1-3}$, -alchilen $C_{0-3}$-cicloalchil $C_{3-6}$, -alchilen $C_{0-3}$-$R^5$ sau -alchilen $C_{1-3}$-$R^6$, în care alchilul menţionat poate fi substituit după cum permite valenţa cu 0 până la 3 substituenţi selectaţi în mod independent de la 0 până la 3 atomi de F şi 0 până la 1 substituent selectat dintre -alchilen $C_{0-1}$-CN, -alchilen $C_{0-1}$-$OR^O$, -$SO_2$-$N(R^N)_2$, -C(O)-$N(R^N)_2$, -N(C=O)($R^N$) şi -$N(R^N)_2$, şi în care grupările alchilen şi cicloalchil menţionate pot fi substituite în mod independent, după cum permite valenţa, cu 0 până la 2 substituenţi selectaţi în mod independent de la 0 până la 2 atomi de F şi 0 până la 1 substituent selectat dintre -alchilen $C_{0-1}$-CN, -alchilen $C_{0-1}$-$OR^O$ şi -$N(R^N)_2$;

$R^5$ este un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri, în care gruparea heterocicloalchil menţionată poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenţi, după cum permite valenţa, selectaţi în mod independent dintre:

0 până la 1 oxo (=O),

0 până la 1 -CN,

0 până la 2 atomi de F şi

0 până la 2 substituenţi selectaţi în mod independent dintre -alchil $C_{1-3}$ şi -Oalchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ şi Oalchil $C_{1-3}$ poate fi substituită cu 0 până la 3 substituenţi, după cum permite valenţa, selectaţi în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F,

0 până la 1 -CN şi

0 până la 1 -$OR^O$;

$R^6$ este un heteroaril cu 5 până la 6 membri, în care heteroarilul menţionat poate fi substituit cu 0 până la 2 substituenţi, după cum permite valenţa, selectaţi în mod independent dintre:

0 până la 2 halogeni,

0 până la 1 substituenţi selectaţi dintre -$OR^O$ şi -$N(R^N)_2$ şi

0 până la 2 alchil $C_{1-3}$, în care alchilul poate fi substituit cu 0 până la 3 substituenţi, după cum permite valenţa, selectaţi în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F şi

0 până la 1 -$OR^O$;

fiecare $R^O$ este în mod independent H, sau -alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil $C_{1-3}$ poate fi substituită cu 0 până la 3 atomi de F;

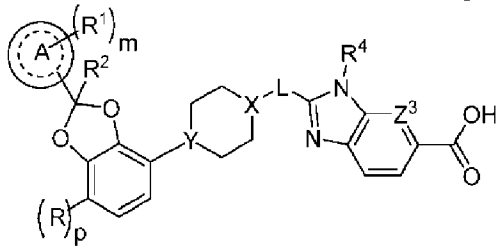
fiecare $R^N$ este în mod independent H sau -alchil $C_{1-3}$;

$Z^1$, $Z^2$, şi $Z^3$ sunt fiecare -$CR^Z$ sau

unul din $Z^1$, $Z^2$, şi $Z^3$ este N iar celelalte două sunt -$CR^Z$; şi

fiecare $R^Z$ este în mod independent H, F, CI sau -$CH_3$.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii cu Formula II




II

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care

R este F;

p este 0 sau 1;

Inelul A este fenil sau piridinil;

m este 0, 1 sau 2;

fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre halogen, -CN, -alchil $C_{1-3}$ şi -O alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ şi Oalchil $C_{1-3}$ este substituită cu 0 până la 3 atomi de F;

$R^2$ este H sau $CH_3$;

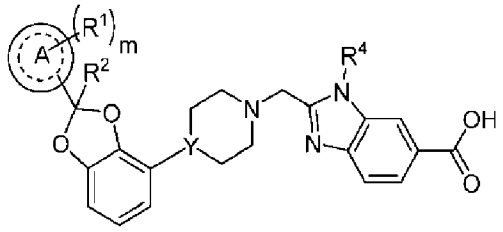
X-L este N-$CH_2$ sau ciclopropil;

Y este CH sau N;

$Z^3$ este -$CR^Z$ sau N; şi

$R^Z$ este H, F, CI sau -$CH_3$.

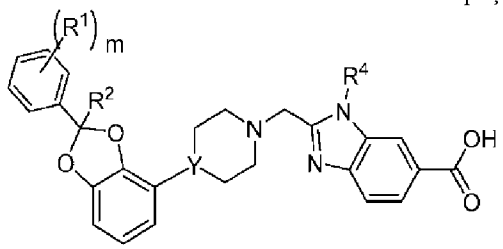
O altă variantă de realizare se referă la compuşii cu Formula III



III

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care
Inelul A este fenil sau piridinil;
m este 0, 1 sau 2;
fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre F, CI şi -CN;
$R^2$ este H sau $CH_3$; şi
Y este CH sau N.

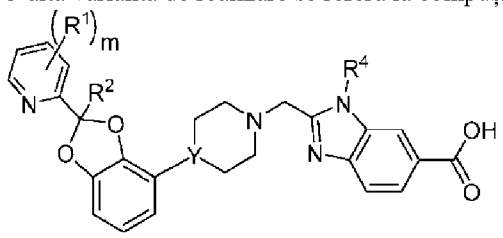
O altă variantă de realizare se referă la compuşii cu Formula IV



IV

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care
m este 0, 1 sau 2;
fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre F, CI şi -CN;
$R^2$ este H sau $CH_3$; şi
Y este CH sau N.

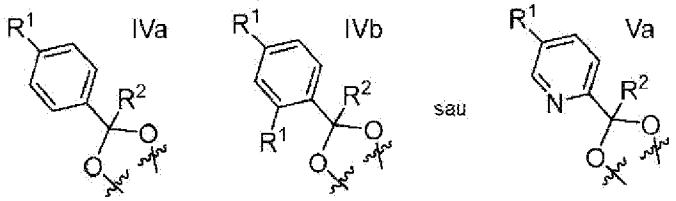
O altă variantă de realizare se referă la compuşii cu Formula V



V

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care
m este 0 sau 1;
$R^1$ este F, CI sau -CN;
$R^2$ este H sau $CH_3$; şi
Y este CH sau N.

O altă variantă de realizare se referă la compuşi cu Formula IV sau Formula V, în care gruparea fenil sau piridinil a Inelului A are o grupare $R^1$ para substituită în raport cu atomul de carbon al grupării fenil sau piridinil menţionată ataşată la dioxolan pentru a se obţine:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care
fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre F, CI şi -CN;
$R^2$ este H sau $CH_3$; şi
Y este CH sau N.

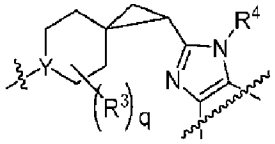
O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I sau II sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X-L este N-$CH_2$; și Y este CH sau N. Din variantele de realizare descrise aici, într-un astfel de caz, X este N și L este $CH_2$.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I sau II, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X-L este $CHCH_2$; și Y este N. Din variantele de realizare descrise aici, într-un astfel de caz, X este CH și L este $CH_2$.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I sau II, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X-L este $CHCH_2$; iar Y este CH. Din variantele de realizare descrise aici, într-un astfel de caz, X este CH și L este $CH_2$.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I sau II sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X-L este ciclopropil; iar Y este N.

În variantele de realizare în care X-L este ciclopropil, compușii cu Formulele I sau II ar furniza:



O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -$CH_2CH_2OCH_3$, alchilen $C_{1-3}$-$R^5$ sau alchilen $C_{1-3}$-$R^6$ sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formulele II, III, IV sau V, în care $R^4$ este așa cum s-a definit pentru compușii cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil menționată poate fi substituită după cum permite valența cu 0 până la 1 substituent selectat dintre -alchilen $C_{0-1}$-$OR^O$ și -$N(R^N)_2$ sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -$(CH_2)_2OCH_3$ sau -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$ sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

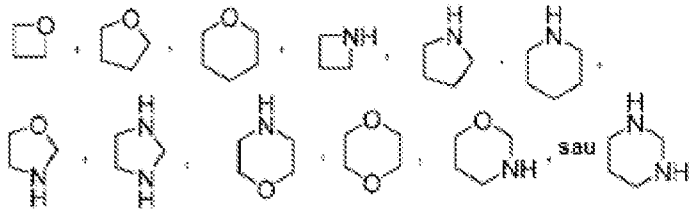
O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -$CH_2$-$R^5$, în care $R^5$ este heterocicloalchil cu 4 până la 5 membri, în care respectivul heterocicloalchil poate fi substituit cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 2 atomi de F și

0 până la 1 substituent selectat dintre -$OCH_3$ și -$CH_2OCH_3$;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care gruparea heterocicloalchil este




în care gruparea heterocicloalchil poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, de exemplu, înlocuid hidrogenul, selectat în mod independent dintre:

0 până la 1 oxo (O=),

0 până la 1 -CN,

0 până la 2 atomi de F și

0 până la 2 substituenți selectați în mod independent dintre -alchil $C_{1-3}$ și -O alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ și Oalchil $C_{1-3}$ poate fi substituită în mod independent cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

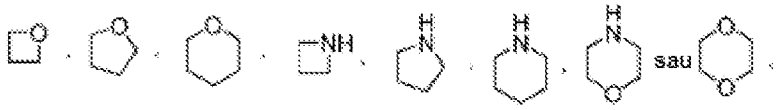
0 până la 3 atomi de F,

0 până la 1 -CN și

0 până la 1 -$OR^O$,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care heterocicloalchil este




în care gruparea heterocicloalchil poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, de exemplu, înlocuid hidrogenul, selectat în mod independent dintre:

0 până la 1 -CN,

0 până la 2 atomi de F și

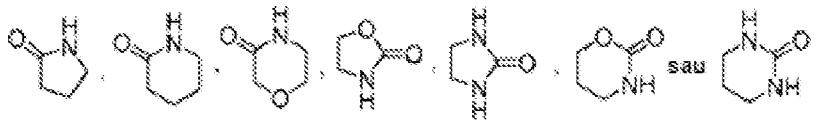
0 până la 2 substituenți selectați în mod independent dintre -alchil $C_{1-3}$ și -O alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ și Oalchil $C_{1-3}$ poate fi substituită în mod independent cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F,

0 până la 1 -CN și

0 până la 1 $-OR^O$ sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care gruparea heterocicloalchil este




în care gruparea heterocicloalchil poate fi substituită cu 0 până la 1 substituent după cum permite valența, de exemplu, înlocuid hidrogenul, selectat dintre:

-CN,

atomul F și

0 până la 1 substituent selectat în mod independent dintre -alchil $C_{1-3}$ și -O alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ și Oalchil $C_{1-3}$ poate fi substituită cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

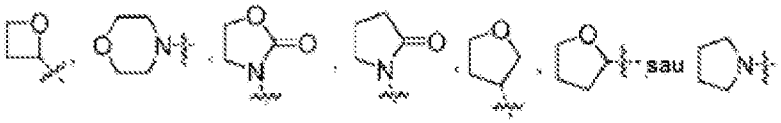
0 până la 3 atomi de F,

0 până la 1 -CN și

0 până la 1 $-OR^O$,

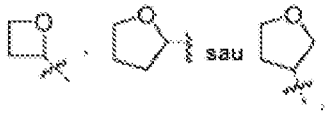
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care gruparea heterocicloalchil este




sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care heterocicloalchil este



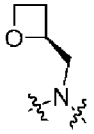

în care gruparea heterocicloalchil poate fi substituită, după cum permite valența, cu 0 până la 1 grupare metil, în care gruparea metil menționată poate fi substituită cu 0 până la 3 atomi de F, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care gruparea heterocicloalchil este



în care gruparea heterocicloalchil este nesubstituită.

O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $-CH_2-R^5$ și azotul la care $R^4$ este atașat furnizează:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -$CH_2$-$R^6$, în care $R^6$ este gruparea heteroaril cu 5 membri, în care gruparea heteroaril menționată poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

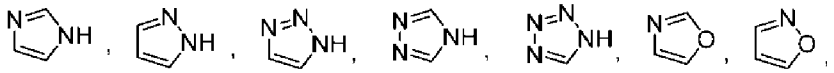
0 până la 2 halogeni, în care halogenul este selectat în mod independent dintre F și CI,

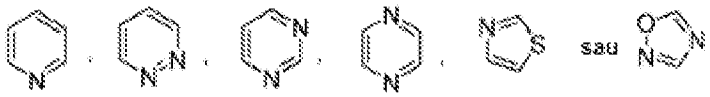
0 până la 1 -$OCH_3$ și

0 până la 1 -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, -$CF_3$ sau -$CH_2CH_2OCH_3$;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care gruparea heteroaril este






în care gruparea heteroaril menționată poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, de exemplu, înlocuind hidrogenul, selectat în mod independent dintre:

0 până la 2 halogeni, în care halogenul este selectat în mod independent dintre F și CI,

0 până la 1 substituent selectat dintre -$OR^O$ și -$N(R^N)_2$ sau

0 până la 2 -alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil poate fi substituită cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F și

0 până la 1 -$OR^O$;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care heteroarilul este




în care heteroarilul menționat poate fi substituit cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, de exemplu, înlocuind hidrogenul, selectat în mod independent dintre:

0 până la 2 halogeni, în care halogenul este selectat în mod independent dintre F și CI,

0 până la 1 substituent selectat dintre -$OR^O$ și -$N(R^N)_2$ sau

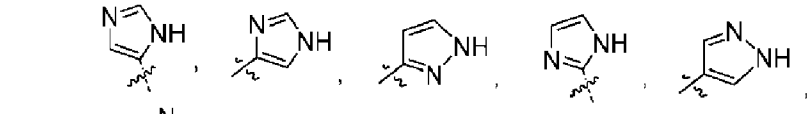
0 până la 2 grupări -alchil $C_{1-3}$, în care alchilul poate fi substituit cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

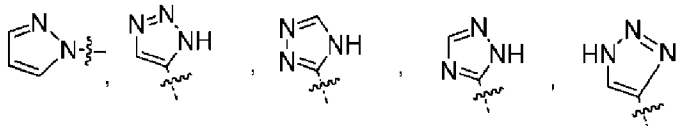
0 până la 3 atomi de F și

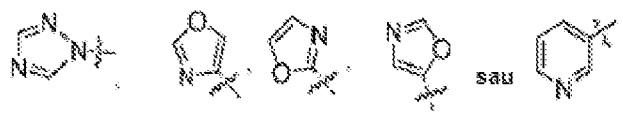
0 până la 1 -$OR^O$;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care heteroarilul este







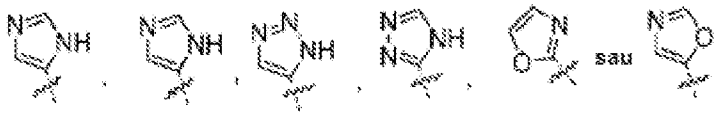
în care heteroarilul menționat poate fi substituit cu 0 până la 1 substituent, după cum permite valența, cu -alchil $C_{1-2}$, în care alchilul poate fi substituit cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F și

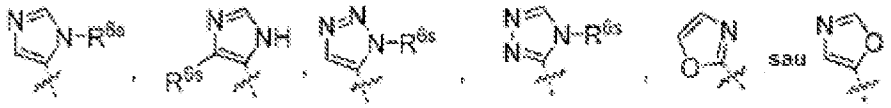
0 până la 1 -$OR^O$; și

fiecare $R^O$ este în mod independent H sau -alchil $C_{1-3}$;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora. Se va recunoaște că orice substituent ar înlocui H la atomul de carbon sau azot care este substituit. Un exemplu nelimitativ de grupări heteroaril substituite este:




Se va recunoaște că H este înlocuit cu un substituent, de exemplu, $R^{6s}$ (substituent permis pe orice grupare heteroaril al lui $R^6$), pentru a furniza:




în care $R^{6s}$ este -alchil $C_{1-2}$, în care alchilul poate fi substituit cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F și

0 până la 1 -$OR^O$; și

fiecare $R^O$ este în mod independent H sau -alchil $C_{1-3}$;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care heteroarilul este




sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $Z^1$, $Z^2$, și $Z^3$ sunt fiecare $CR^Z$ sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^Z$ este H, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $Z^1$, $Z^2$, și $Z^3$ sunt fiecare CH, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^3$ este -$CH_3$, sau -$CF_3$; și q este 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

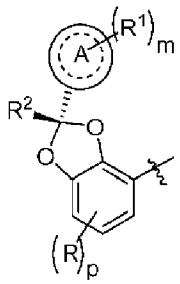
O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care fiecare $R^1$ este în mod independent F, Cl sau -CN, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -$CH_2$-$R^5$, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^4$ este -$CH_2$-$R^6$, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuși din alte variante de realizare de aici, de exemplu, compuși cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care compusul este acidul liber.

O altă variantă de realizare se referă la orice variantă de realizare a compușilor cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care Inelul A și $R^2$ furnizează:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care
R este F, CI sau -CN;
p este 0 sau 1;
m este 0, 1 sau 2; şi
fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre halogen, -CN, -alchil $C_{1-3}$ şi
-O alchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ şi Oalchil $C_{1-3}$ este substituită cu 0 până la 3 atomi de F.

O altă variantă de realizare se referă la compuşi cu Formulele I, II, III, IV sau V, în care $R^2$ este H, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care $R^2$ este H, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2S)-oxetan -2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este
acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau
acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care $R^2$ este $CH_3$, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol -2-ilmetil)-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este

acid 2-({4-[(2R)-2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2R)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare se referă la compuşii conform invenţiei, în care compusul este

acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic,

în care chiralitatea din 2* provine din **C56;**

acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, în care chiralitatea din 2* provine din **P9;**

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, în care chiralitatea din 2* provine din **17;**

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic,

în care chiralitatea din 2* provine din **96;** sau

acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic,

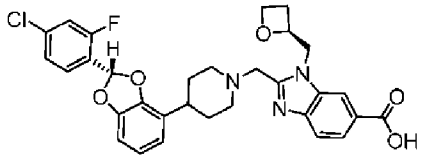
în care chiralitatea din 2* provine din **C82;**

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

O altă variantă de realizare include un compus care este acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care sarea este o sare tris.

O altă variantă de realizare include un compus care este acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, ca acid liber.

O altă variantă de realizare include un compus care este




sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

O altă variantă de realizare include un compus care este acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic sau o sare acceptabilă farmaceutic, în care sarea este o sare tris {sarea tris a acestui compus este cunoscută şi ca: 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzo-dioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat}.

În unele variante de realizare, prezenta invenţie furnizează o formă cristalină de sare tris anhidră a acidului 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic. În unele variante de realizare suplimentare, forma cristalină a sării tris anhidră (anhidrat) a acidului 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic este desemnată ca „Forma I" care este caracterizată prin semnături ale stării solide unice în ceea ce priveşte, de exemplu, difracţie de raze X în pulbere (PXRD), descrisă aici (cum ar fi în mod substanţial aşa cum este descris în Figura 1). În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1± 0,2°; 14,7± 0,2°; şi 16,9± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1± 0,2°; 14,7± 0,2°; şi 16,9± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin patru vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1± 0,2°; 14,7± 0,2°; şi 16,9± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere care cuprinde cel puţin cinci vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1± 0,2°; 14,7± 0,2°; şi 16,9± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, la 3,7 ± 0,2° şi 7,3 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri, în termeni de 2θ, la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; şi 14,7 ± 0,2°. În alte variante de realizare, Forma I prezintă modelul de difracţie cu raze X în pulbere care cuprinde în plus cel puţin un vârf, în termeni de 2θ, selectat dintre la 8,5± 0,2°; 10,1± 0,2°; şi 16,9± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri, în termeni de 2θ, la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 14,7 ± 0,2°; şi 16,9± 0,2°.

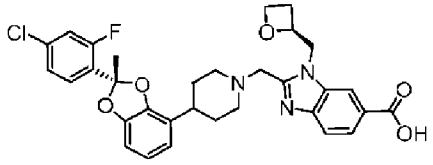
În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri, în termeni de 2θ, la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1± 0,2°; 14,7± 0,2°; şi 16,9± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracţie de raze X în pulbere, în mod substanţial, aşa cum este prezentat în Figura 1. O listă de vârfuri de difracţie exprimate în termeni de gradul 2θ şi intensităţi relative cu o intensitate relativă de ≥ 3,0% este prezentată mai sus în Tabelul X1.

După cum este bine cunoscut în domeniul difracţiei în pulbere, intensităţile relative ale vârfurilor (reflexelor) pot varia, în funcţie de tehnica de preparare a probei, procedura de montare a probei şi instrumentul particular utilizat. Mai mult, variaţia instrumentului şi alţi factori pot afecta valorile 2-theta. Prin urmare, atribuirile vârfurilor XRPD pot varia cu plus sau minus aproximativ 0,2°.

O altă variantă de realizare include un compus care este acidul 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, ca acid liber.

O altă variantă de realizare include un compus care este




sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

O altă variantă de realizare include un compus care este

acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2R)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; ca acid liber.

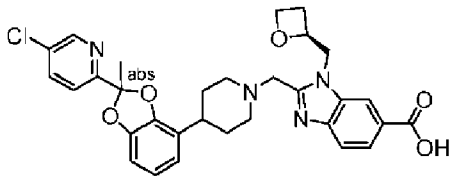
O altă variantă de realizare include un compus care este

acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2R)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care sarea este o sare tris.

O altă variantă de realizare include un compus care este acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2:




DIAST-X2,

sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare suplimentare, prezenta invenție furnizează un compus care este acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2 sau sare tris [adică, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amină] a acesteia. Centrul chiral din partea stângă a structurii compuse este marcat ca „abs" pentru a indica faptul că centrul chiral are o singură configurație stereo (adică, nu un racemat în raport cu acel centru chiral).

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează o formă cristalină de sare tris anhidră a acidului 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2. În unele variante de realizare suplimentare, forma cristalină a sării tris anhidre (anhidrat) a acidului 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2, este desemnată ca „Forma A" care este caracterizată prin atribuirile unice ale stării solide în ceea ce privește, de exemplu, difracția de raze X în pulbere (PXRD), descrisă aici (cum ar fi, în mod substanțial așa cum este descrisă în Figura 2). În unele variante de realizare, Forma A prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; 15,7± 0,2°; și 17,6± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma A prezintă un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde cel puțin trei vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; 15,7± 0,2°; și 17,6± 0,2°. În unele variante de realizare, Forma A prezintă un model de difracție de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; 15,7± 0,2°; și 17,6± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracție de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, la 7,7 ± 0,2° și 17,6 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma A prezintă un model de difracție de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri, în termeni de 2θ, la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; și 17,6 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracție de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri, în termeni de 2θ, la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; și 15,7 ± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma I prezintă un model de difracție de raze X în pulbere cuprinzând vârfuri, în termeni de 2θ, la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; 15,7± 0,2°; și 17,6± 0,2°.

În unele variante de realizare, Forma A prezintă un model de difracție de raze X în pulbere, în mod substanțial, așa cum este prezentat în Figura 2. O listă de vârfuri de difracție exprimate în termeni de 2θ și intensități relative cu o intensitate relativă ≥ 3,0% este prezentată mai sus în Tabelul X2.

**[0083]** După cum este bine-cunoscut în domeniul difracției în pulbere, intensitățile relative ale vârfurilor (reflexiilor) pot varia, în funcție de tehnica de preparare a probei, procedura de montare a probei și instrumentul particular utilizat. Mai mult, variația instrumentului și alți factori pot afecta valorile 2-theta. Prin urmare, atribuirile vârfurilor XRPD pot varia cu plus sau minus aproximativ 0,2°.

Într-o altă variantă de realizare, invenția furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definită în oricare dintre variantele de realizare descrise aici, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic. Aceasta ar include o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic și unul sau mai mulți alți agenți terapeutici discutați aici.

Invenția include, de asemenea, următoarele variante de realizare:

un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definit în oricare dintre variantele de realizare descrise aici, pentru utilizare ca medicament;

un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definit în oricare dintre variantele de realizare descrise aici, pentru utilizare în prevenirea și/sau

tratamentul bolilor cardiometabolice și asociate discutate aici, inclusiv T2DM, pre-diabet, NASH și boli cardiovasculare;

un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definit în oricare dintre variantele de realizare descrise aici, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau afecțiuni pentru care este indicat un agonist al GLP-1R; sau

o compoziție farmaceutică pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni pentru care este indicat un agonist al GLP-1R, cuprinzând un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definit în oricare dintre variantele de realizare descrise aici.

Fiecare Exempl,u sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi revendicat individual sau grupat împreună în orice combinaţie cu orice număr dintre acestea şi fiecare variantă de realizare descrisă aici.

Invenția se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definită în oricare dintre exemplele de realizare descrise aici, pentru utilizare în tratamentul și/sau prevenirea bolilor cardiometabolice și asociate discutate aici, inclusiv T2DM, pre-diabet, NASH și boli cardiovasculare.

O altă variantă de realizare a invenției se referă la un compus cu Formulele I, II, III, IV sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum este definită în oricare dintre variantele de realizare descrise aici, pentru utilizare în tratamentul și/sau prevenirea bolilor cardiometabolice și asociate, inclusiv diabet (DT1 și/sau T2DM, inclusiv prediabet), DT1 idiopatic (tip 1b), diabet autoimun latent la adulți (LADA), T2DM cu debut precoce (EOD), diabet atipic la tineret (YOAD), diabet cu debut la maturitate al tinerilor (MODY), diabet asociat cu malnutriția, diabet gestațional, hiperglicemie, rezistență la insulină, rezistență hepatică la insulină, afectare a toleranței la glucoză, neuropatie diabetică, nefropatie diabetică, boală renală (de exemplu, tulburare renală acută, disfuncție tubulară, modificări proinflamatorii ale tubilor proximali), retinopatie diabetică, disfuncție adipocitară, depuneri adipoase viscerale, apnee în somn, obezitate (inclusiv obezitate hipotalamică și obezitate monogenă) și comorbidități asociate (de exemplu, osteoartrita și incontinență urinară), tulburări de alimentație (inclusiv sindromul de alimentație excesivă, bulimia nervosa și obezitatea sindromică, cum ar fi sindroamele Prader-Willi și Bardet-Biedl), creșterea în greutate din cauza utilizării altor agenți (de exemplu, utilizarea de steroizi și antipsihotice), poftă excesivă de zahăr, dislipidemie (inclusiv hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, colesterol total crescut, colesterol LDL ridicat și colesterol HDL scăzut), hiperinsulinemie, NAFLD (inclusiv boli asociate, cum ar fi steatoza, NASH, fibroză, ciroză și carcinom hepatocelular), boli cardiovasculare, ateroscleroză (inclusiv boala coronariană), boli vasculare periferice, hipertensiune arterială, disfuncție endotelială, complianță vasculară afectată, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic (de ex. necroză și apoptoză), accident vascular cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, leziune cerebrală traumatică, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, lipemie postprandială, acidoză metabolică, cetoză, artrită, osteoporoză, boala Parkinson, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, degenerescență maculară, cataractă, glomeruloscleroză, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, sindrom premenstrual, angină pectorală, tromboză, ateroscleroză, atacuri ischemice tranzitorii, restenoză vasculară, metabolizare afectată a glucozei, afecțiuni ale glicemiei a jeun afectate, hiperuricemie, gută, disfuncție erectilă, tulburări ale pielii și țesutului conjunctiv, psoriazis, ulcerații ale piciorului, colită ulcerativă, lipoproteinemie hiper apo B, boala Alzheimer, schizofrenie, tulburări cognitive, boala inflamatorie a intestinului, sindromul intestinului scurt, boala Crohn, colită, sindromul intestinului iritabil, prevenirea sau tratamentul sindromului ovarului polichistic și tratamentul dependenței (de exemplu, abuzul de alcool și/sau droguri).

Abrevierile folosite aici sunt după cum urmează:

Termenul "**alchil**", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare hidrocarbură monovalentă cu catenă liniară sau ramificată cu formula -$C_nH_{(2n+1)}$. Exemplele nelimitative includ metil, etil, propil, butil, 2-metil-propil, 1,1-dimetiletil, pentil și hexil.

Termenul "**alchilenă**", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare de hidrocarbură bivalentă cu catenă liniară sau ramificată cu formula -$C_nH_{2n}$-. Exemplele nelimitative includ etilena și propilena.

Termenul "**cicloalchil**", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare de hidrocarbură monovalentă ciclică cu formula -$C_nH_{(2n-1)}$ conținând cel puțin trei atomi de carbon. Exemplele nelimitative includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

Termenul "**halogen**", așa cum este utilizat aici, se referă la fluorură, clorură, bromură sau iodură.

Termenul "**heterocicloalchil**", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare cicloalchil în care una sau mai multe dintre grupările metilen din inel (-$CH_2$-) a fost înlocuită cu o grupare selectată dintre -O-, -S- sau azot, în care azotul poate furniza un punct de atașare sau poate fi substituit așa cum este prevăzut în fiecare variantă de realizare. Acolo unde azotul furnizează un punct de atașare, un desen structural al unui heterocicloalchil ar avea un hidrogen pe atomul de azot respectiv. În general, gruparea

heterocicloalchil poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenţi, după cum permite valenţa, selectaţi în mod independent dintre oxo, -CN, halogen, alchil şi -Oalchil şi gruparea alchil poate fi substituită suplimentar. Se va observa că atunci când există 0 substituţie, gruparea heterocicloalchil este nesubstituită.

Termenul "**heteroaril**", aşa cum este utilizat aici, se referă la o hidrocarbură aromatică monociclică care conţine de la 5 la 6 atomi de carbon în care cel puţin unul dintre atomii de carbon din inel a fost înlocuit cu un heteroatom selectat dintre oxigen, azot şi sulf. O astfel de grupare heteroaril poate fi ataşată printr-un atom de carbon în inel sau, acolo unde valenţa permite, printr-un atom de azot în inel. În general, gruparea heteroaril poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenţi, după cum permite valenţa, selectaţi în mod independent dintre halogen, OH, alchil, O-alchil şi amino (de exemplu, $NH_2$, NHalchil, $N(alchil)_2$), iar gruparea alchil poate fi substituită suplimentar. Se va observa că atunci când nu există o substituţie, gruparea heteroaril este nesubstituită.

Temperatura camerei: RT (15 până la 25 °C).
Metanol: MeOH.
Etanol: EtOH.
Izopropanol: iPrOH.
Acetat de etil: EtOAc.
Tetrahidrofuran: THF.
Toluen: $PhCH_3$.
Carbonat de cesiu: $Cs_2CO_3$.
Bis(trimetilsilil)amidă de litiu: LiHMDS.
T-butoxid de sodiu: NaOtBu.
T-butoxid de potasiu: KOtBu.
Diizopropilamidă de litiu: LDA.
Trietilamină: $Et_3N$.
N,N-diizopropiletil amină: DIPEA.
Carbonat de potasiu: $K_2CO_3$.
Dimetil formamidă: DMF.
Dimetil acetamidă: DMAc.
Dimetil sulfoxid: DMSO.
N-metil-2-pirolidinonă: NMP.
Hidrură de sodiu: NaH.
Acid trifluoracetic: TFA.
Anhidridă trifluoracetică: TFAA.
Anhidridă acetică: $Ac_2O$.
Diclormetan: DCM.
1,2-dicloretan: DCE.
Acid clorhidric: HCI.
1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-enă: DBU.
Complex boran-dimetilsulfură: $BH_3$-DMS.
Complex boran-tetrahidrofuran: $BH_3$-THF.
Hidrură de litiu aluminiu: LAH.
Acid acetic: AcOH.
Acetonitril: MeCN.
Acid p-toluensulfonic: pTSA.
Dibenzilidină acetonă: DBA.
2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalenă: BINAP.
1,1'-Ferocendiil-bis(difenilfosfină): dppf.
1,3-bis(difenilfosfino)propan: DPPP.
Acid 3-cloroperbenzoic: m-CPBA.
Terţ-butil metil eter: MTBE.
Metansulfonil: Ms.
N-metilpirolidinonă: NMP.
Cromatografia în strat subţire: TLC.
Cromatografia cu fluid supercritic: SFC.
4-(Dimetilamino)piridină: DMAP.
Terţ-butiloxicarbonil: Boc.
1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu 3-oxid hexafluoro- fosfat: HATU.
Eter de petrol: PE.
Hexafluorofosfat de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu: HBTU.

2-Amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol: tris.

tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu: $Pd_2(dba)_3$

Spectrele de rezonanță magnetică nucleară $^1H$ (RMN) au fost în toate cazurile în concordanță cu structurile propuse. Deplasările chimice caracteristice (δ) sunt date în părți pe milion în raport cu semnalul de proton rezidual din solventul deuterat ($CHCl_3$ la 7,27 ppm; $CD_2HOD$ la 3,31 ppm; MeCN la 1,94 ppm; DMSO la 2,50 ppm) și sunt raportate folosind abrevieri convenționale pentru desemnarea vârfurilor majore: de ex. s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, cvartet; m, multiplet; br, larg. Simbolul ^ indică faptul că zona vârfului $^1H$ RMN a fost presupusă deoarece vârful a fost parțial ascuns de vârful apei. Simbolul ^^ indică faptul că s-a presupus zona vârfului $^1H$ RMN deoarece vârful a fost parțial ascuns de vârful solventului.

Așa cum este folosit aici, o linie ondulată,

""

denotă un punct de atașare a unui substituent la o altă grupare.

Compușii și intermediarii descriși mai jos au fost denumiți folosind convenția privind denumirile furnizată cu ACD/ChemSketch 2012, versiunea fișierului C10H41, Build 69045 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Convenția privind denumirile furnizată cu ACD/ChemSketch 2012 este bine cunoscută de către persoana cu pregătire în domeniu și se presupune că convenția privind denumirile furnizată cu ACD/ChemSketch 2012 este în general conformă cu recomandările IUPAC (Uniunea Internațională pentru Chimie Pură și Aplicată) privind Nomenclatura în Chimia Organică și regulile indicelui CAS. Se va observa că denumirile chimice pot avea doar paranteze sau pot avea paranteze și acolade. Descriptorii stereochimici pot fi, de asemenea, plasați în diferite locații în cadrul numelui în sine, în funcție de convenția privind denumirile. O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște aceste variații de formatare și va înțelege că oferă aceeași structură chimică.

Sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formulele I, II, III, IV sau V includ săruri de adiție acidă și bazică.

Sărurile de adiție acidă adecvate sunt formate din acizi care formează săruri netoxice. Exemplele includ acetat, adipat, aspartat, benzoat, besilat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsilat, citrat, ciclamat, edisilat, esilat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexafluorofosfat, hibenzat, clorhidrat/clorură, bromhidrat/bromură, iodhidrat/iodură, isetionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesilat, metilsulfat, naftilat, 2-napsilat, nicotinat, azotat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, fosfat/fosfat acid/fosfat diacid, piroglutamat, zaharat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosilat, trifluoracetat, acid 1,5-nafatalendisulfonic și săruri de xinafoat.

Sărurile bazice adecvate sunt formate din baze care formează săruri netoxice. Exemplele includ aluminiu, arginină, benzatină, calciu, colină, dietilamină, bis(2-hidroxietil)amină (diolamină), glicină, lizină, magneziu, meglumină, 2-aminoetanol (olamină), potasiu, sodiu, 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (tris sau trometamină) și săruri de zinc.

Se pot forma, de asemenea, hemisăruri de acizi și baze, de exemplu, săruri de hemisulfat și hemicalciu. Pentru o revizuire a sărurilor potrivite, vezi Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties, Selection, and Use de Stahl și Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula I pot fi preparate prin una sau mai multe dintre cele trei metode:

(i) prin reacția compusului cu Formula I cu acidul sau baza dorită;

(ii) prin îndepărtarea unei grupări protectoare mobile acidă sau bazică dintr-un precursor adecvat al compusului cu Formula I sau prin deschiderea inelului unui precursor ciclic adecvat, de exemplu, o lactonă sau lactamă, utilizând acidul sau baza dorită; sau

(iii) prin conversia unei sări a compusului cu Formula I în alta prin reacția cu un acid sau o bază adecvată sau prin intermediul unei coloane cu schimb de ioni adecvate.

Toate cele trei reacții sunt de obicei efectuate în soluție. Sarea rezultată poate precipita și poate fi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sarea rezultată poate varia de la complet ionizat la aproape neionizat.

Compușii cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot exista în forme nesolvatate și solvatate. Termenul „solvat" este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular care cuprinde compusul cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și una sau mai multe molecule de solvent acceptabile farmaceutic, de exemplu, etanol. Termenul „hidrat" este folosit atunci când solventul menționat este apa.

Un sistem de clasificare acceptat în prezent pentru hidrații organici este unul care definește situsul izolat, canalul sau hidrații coordonați cu ioni metalici - vezi Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidrații de situs izolat sunt cei în care moleculele de apă sunt izolate din contactul direct între ele prin moleculele organice care intervin. În hidrații de canal,

moleculele de apă se află în canalele reticulate unde se află lângă alte molecule de apă. În hidraţii coordonaţi cu ioni metalici, moleculele de apă sunt legate de ionul metalic.

Când solventul sau apa sunt strâns legate, complexul poate avea o stoichiometrie bine definită, în mod independent de umiditate. Când, totuşi, solventul sau apa se leagă slab, ca în solvaţii de canal şi compuşii higroscopici, conţinutul de apă/solvent poate depinde de umiditate şi de condiţiile de uscare. În astfel de cazuri, non-stoichiometria va fi norma.

De asemenea, în scopul invenţiei sunt incluşi complecşi multi-componenţi (alţii decât sărurile şi solvaţii) în care medicamentul şi cel puţin un alt component sunt prezenţi în cantităţi stoichiometrice sau nestoichiometrice. Complecşii de acest tip includ clatraţii (complecşi de incluziune medicament-gazdă) şi co-cristalele. Acestea din urmă sunt de obicei definite drept complecşi cristalini din constituenţi moleculari neutri care sunt legaţi împreună prin interacţiuni necovalente, dar ar putea fi, de asemenea, un complex al unei molecule neutre cu o sare. Co-cristalele pot fi preparate prin cristalizare în topitură, prin recristalizare din solvenţi sau prin măcinarea fizică a componentelor împreună - vezi Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson şi M. J. Zaworotko (2004). Pentru o revizuire generală a complecşilor multicomponenţi, vezi J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (august 1975).

Compuşii conform invenţiei pot exista într-un continuum de stări solide variind de la complet amorfe la complet cristaline. Termenul „amorf" se referă la o stare în care materialul nu are o ordine pe un domeniu lung la nivel molecular şi, în funcţie de temperatură, poate prezenta proprietăţile fizice ale unui solid sau ale unui lichid. De obicei, astfel de materiale nu dau modele distinctive de difracţie de raze X şi, deşi prezintă proprietăţile unui solid, sunt descrise mai formal ca lichid. La încălzire, are loc o schimbare de la proprietăţile solide la cele lichide, care este caracterizată printr-o schimbare de stare, de obicei de ordinul doi („tranziţie sticloasă"). Termenul „cristalin" se referă la o fază solidă în care materialul are o structură internă ordonată regulată la nivel molecular şi oferă un model distinct de difracţie de raze X cu vârfuri definite. Astfel de materiale atunci când sunt încălzite suficient vor prezenta, de asemenea, proprietăţile unui lichid, dar schimbarea de la solid la lichid este caracterizată printr-o schimbare de fază, de obicei de ordinul întâi („punct de topire").

Compuşii cu Formula I pot exista, de asemenea, într-o stare mezomorfă (mezofază sau cristal lichid) atunci când sunt supuşi la condiţii adecvate. Starea mezomorfă este intermediară între starea cristalină adevărată şi starea lichidă adevărată (fie topitură, fie soluţie). Mezomorfismul care apare ca urmare a unei schimbări de temperatură este descris ca „termotrop", iar cel rezultat din adăugarea unei a doua componente, cum ar fi apa sau alt solvent, este descris ca „liotrop". Compuşii care au potenţialul de a forma mezofaze liotrope sunt descrişi ca „amfifili" şi constau din molecule care posedă o grupare de cap polară ionică (cum ar fi, $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$ sau $SO_3^-Na^+$) sau neionică (cum ar fi $-N^-N^+(CH_3)_3$). Pentru mai multe informaţii, vezi Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne şi A. Stuart, ediţia a 4-a (Edward Arnold, 1970).

Compuşii cu Formula I pot prezenta polimorfism şi/sau unul sau mai multe tipuri de izomerie (de exemplu, izomerie optică, geometrică sau tautomerie). Compuşii cu Formula I pot fi, de asemenea, marcaţi izotopic. O astfel de variaţie este implicită pentru compuşii cu Formula I definiţi aşa cum sunt ei prin referire la caracteristicile lor structurale şi, prin urmare, în scopul invenţiei.

Compuşii cu Formula I care conţin unul sau mai mulţi atomi de carbon asimetrici pot exista ca doi sau mai mulţi stereoizomeri. Acolo unde un compus cu Formula I conţine o grupare alchenil sau alchenilen, sunt posibili izomeri geometrici cis/trans (sau Z/E). Acolo unde izomerii structurali sunt interconvertibili printr-o barieră de energie scăzută, poate apărea izomeria tautomeră („tautomerism"). Aceasta poate lua forma tautomeriei de protoni în compuşii cu Formula I care conţin, de exemplu, o grupare imino, ceto sau oximă sau aşa-numita tautomerie de valenţă în compuşii care conţin un fragment aromatic. Rezultă că un singur compus poate prezenta mai mult de un tip de izomerie.

Sărurile acceptabile farmaceutic ale compuşilor cu Formula I pot conţine, de asemenea, un contraion care este optic activ (de exemplu, d-lactat sau l-lizină) sau racemic (de exemplu, dl-tartrat sau dlarginină).

Izomerii cis/trans pot fi separaţi prin tehnici convenţionale bine cunoscute personelor de specialitate în domeniu, de exemplu, cromatografie şi cristalizare fracţionată.

Tehnicile convenţionale pentru prepararea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor optic pur adecvat sau rezoluţia racematului (sau racematul unei sări sau derivat) folosind, de exemplu, cromatografia lichidă chirală de înaltă presiune (HPLC). Alternativ, un precursor racemic care conţine un ester chiral poate fi separat prin rezoluţie enzimatică (vezi, de exemplu, Int J Mol Sci 29682-29716 de A. C. L. M. Carvaho şi. colab. (2015)). În cazul în care compusul cu Formula I conţine un fragment acid sau bazic, se poate forma o sare cu o bază sau un acid optic pur, cum ar fi 1-feniletilamină sau acid tartric. Amestecul diastereomeric rezultat poate fi separat prin cristalizare fracţionată şi una sau ambele săruri diastereomerice pot fi transformate în enantiomer(i) pur(i) corespunzător(i) prin mijloace

bine cunoscute unei persoane de specialitate. Alternativ, racematul (sau un precursor racemic) poate reacţiona covalent cu un compus optic activ adecvat, de exemplu, un alcool, amină sau clorură de benzil. Amestecul diastereomeric rezultat poate fi separat prin cromatografie şi/sau cristalizare fracţionată prin mijloace bine cunoscute unei persoane de specialitate pentru a se obţine diastereomerii separaţi ca enantiomeri unici cu 2 sau mai mulţi centri chirali. Compuşii chirali cu Formula I (şi precursorii chirali ai acestora) pot fi obţinuţi în formă îmbogăţită enantiomeric folosind cromatografie, de obicei HPLC, pe o răşină asimetrică cu o fază mobilă constând dintr-o hidrocarbură, de obicei heptan sau hexan, care conţine de la 0 până la 50% în volum de izopropanol, în mod obişnuit de la 2% la 20% şi de la 0 până la 5% în volum dintr-o alchilamină, în mod obişnuit, 0,1% dietilamină. Concentrarea eluatului asigură amestecul îmbogăţit. Se poate folosi cromatografia chirală utilizând fluide sub şi supercritice. Metodele pentru cromatografia chirală utile în unele variante de realizare ale prezentei invenţii sunt cunoscute în domeniu (vezi, de exemplu, Smith, Roger M., Universitatea Loughborough, Loughborough, Marea Britanie; *Chromatographic Science Series* (1998), 75 (SFC with Packed Columns), pp. 223-249 şi referinţele citate acolo). În unele exemple relevante de aici, coloanele au fost obţinute de la Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, SUA, o filială a *Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japonia*.

Când orice racemat cristalizează, sunt posibile cristale de două tipuri diferite. Primul tip este compusul racemic (racemat adevărat) menţionat mai sus, în care este produsă o formă omogenă de cristal care conţine ambii enantiomeri în cantităţi echimolare. Al doilea tip este amestecul racemic sau conglomeratul în care sunt produse două forme de cristal în cantităţi echimolare, fiecare cuprinzând un singur enantiomer. În timp ce ambele forme de cristal prezente într-un amestec racemic au proprietăţi fizice identice, ele pot avea proprietăţi fizice diferite în comparaţie cu racematul adevărat. Amestecurile racemice pot fi separate prin tehnici convenţionale cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu - vezi, de exemplu, *Sterochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel şi S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Trebuie subliniat faptul că deşi compuşii cu Formula I au fost reprezentaţi aici într-o singură formă tautomeră, toate formele tautomerice posibile sunt incluse în scopul invenţiei.

Prezenta invenţie include toţi compuşii marcaţi izotopic acceptabili farmaceutic cu Formula I în care unul sau mai mulţi atomi sunt înlocuiţi cu atomi având acelaşi număr atomic, dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă care predomină în natură.

Exemple de izotopi adecvaţi pentru includerea în compuşii conform invenţiei includ izotopi ai hidrogenului, cum ar fi $^{2}H$ şi $^{3}H$, carbon, cum ar fi $^{11}C$, $^{13}C$ şi $^{14}C$, clor, cum ar fi, $^{36}CI$, fluor, cum ar fi $^{18}F$, iod, cum ar fi $^{123}I$ şi $^{125}I$, azot, cum ar fi $^{13}N$ şi $^{15}N$, oxigen, cum ar fi $^{15}O$, $^{17}O$ şi $^{18}O$, fosfor, cum ar fi $^{32}P$ şi sulf, cum ar fi $^{35}S$.

Anumiţi compuşi marcaţi izotopic cu Formula I, de exemplu cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studiile de distribuţie tisulară a medicamentului şi/sau substratului. Izotopii radioactivi tritiu, de ex. $^{3}H$ şi carbon-14, adică $^{14}C$, sunt deosebit de utili în acest scop, având în vedere uşurinţa lor de încorporare şi mijloacele gata de detectare.

Înlocuirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, de ex. $^{2}H$, poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, timp de înjumătăţire crescut in vivo sau cerinţe de dozare reduse.

Înlocuirea cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ şi $^{13}N$, poate fi utilă în studiile de topografie cu emisii de pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorului substratului.

Compuşii marcaţi izotopic cu Formula I pot fi preparaţi în general prin tehnici convenţionale cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu sau prin procedee analoge celor descrise în exemplele şi preparările însoţitoare utilizând un reactiv marcat izotopic adecvat în locul reactivului nemarcat anterior folosit.

Solvaţii acceptabili farmaceutic în conformitate cu invenţia îi includ pe cei în care solventul de cristalizare poate fi substituit izotopic, de ex. $D_2O$, $d_6$-acetonă, $d_6$-DMSO.

O modalitate de realizare a invenţiei este de a administra un compus cu Formula I sub formă de promedicament. Astfel, anumiţi derivaţi ai unui compus cu Formula I care pot avea ei înşişi activitate farmacologică redusă sau deloc pot fi transformaţi, atunci când sunt administraţi în sau pe corp, într-un compus cu Formula I având activitatea dorită, de exemplu prin scindare hidrolitică, în particular scindare hidrolitică iniţiată de o enzimă esterază sau peptidază. Astfel de derivaţi sunt denumiţi „promedicamente". Informaţii suplimentare despre utilizarea promedicamentelor pot fi găsite în „*Pro-drogs as Novel Delivery Systems*", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi şi W. Stella) şi „*Bioreversible Carriers in Drug Design*", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Se poate face referire şi la *Nature Reviews/Drug Discovery*, 2008, 7, 355 şi *Current Opinion in Drug Discovery and Development,* 2007, 10, 550.

Promedicamentele pot fi produse, de exemplu, prin înlocuirea funcţiunilor adecvate prezente în compuşii cu Formula I cu anumite fragmente cunoscute de specialiştii în domeniu ca „fragmente precursoare" aşa cum este descris, de exemplu, în „*Design of Prodrugs*" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985) şi Y. M. Choi-Sledeski şi C. G. Wermuth, „*Designing Prodrugs and Bioprecursors*" în *Practice of Medicinal Chemistry*, (Ediţia a patra), Capitolul 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

Astfel, un promedicament este (a) un ester sau un derivat amidic al unui acid carboxilic într-un compus cu Formula I; (b) un derivat ester, carbonat, carbamat, fosfat sau eter al unei grupări hidroxil într-un compus cu Formula I; (c) o amidă, imină, carbamat sau derivat de amină al unei grupări amino într-un compus cu Formula I; (d) un derivat de oximă sau imină al unei grupări carbonil într-un compus cu Formula I; sau (e) o grupare metil, alcool primar sau aldehidă care poate fi oxidată metabolic la un acid carboxilic într-un compus cu Formula I.

Câteva exemple specifice de promedicamente includ:

(i) în cazul în care compusul cu Formula I conţine o funcţionalitate a acidului carboxilic (-COOH), un ester al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul grupării acidului carboxilic a compusului cu Formula I este înlocuit cu alchil $C_1$-$C_8$ (de exemplu, etil) sau (alchil $C_1$-$C_8$)$C(=O)OCH_2$- (de exemplu, $^tBuC(=O)OCH_2$-);

(ii) în cazul în care compusul cu Formula I conţine o grupare alcool (-OH), un ester al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul grupării alcool a compusului cu Formula I este înlocuit cu -CO(alchil $C_1$-$C_8$) (de exemplu, metilcarbonil) sau alcoolul este esterificat cu un aminoacid;

(iii) în cazul în care compusul cu Formula I conţine o grupare hidroxil (-OH), un eter al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul grupării alcool a compusului cu Formula I este înlocuit cu (alchil $C_1$-$C_8$)$C(=O)OCH_2$- sau -$CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(iv) în cazul în care compusul cu Formula I conţine o grupare alcool (-OH), un fosfat al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul grupării alcool a compusului cu Formula I este înlocuit cu -$P(=O)(OH)_2$ sau -$P(=O)(ONa)_2$ sau -$P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$;

(v) în cazul în care compusul cu Formula I conţine o grupare amino primară sau secundară (-$NH_2$ sau -NHR unde R ≠ H), o amidă a acesteia, de exemplu, un compus în care, după caz, unul sau ambii hidrogeni ai grupării amino a compusului cu Formula I este/sunt înlocuiţi cu alcanoil ($C_1$-$C_{10}$), -$COCH_2NH_2$ sau gruparea amino este derivatizată cu un aminoacid;

(vi) în care compusul cu Formula I conţine o grupare amino primară sau secundară (-$NH_2$ sau -NHR unde R ≠ H), o amină a acesteia, de exemplu, un compus în care, după caz, unul sau ambii atomi de hidrogen ai grupării amino a compusului cu Formula I este/sunt înlocuiţi cu -$CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(vii) în cazul în care gruparea acidului carboxilic din compusul cu Formula I este înlocuită cu o grupare metil, o grupare -$CH_2OH$ sau o grupare aldehidă.

Anumiţi compuşi cu Formula I pot acţiona ei înşişi ca promedicament ai altor compuşi cu Formula I. Este de asemenea posibil ca doi compuşi cu Formula I să fie uniţi împreună sub forma unui promedicament. În anumite circumstanţe, un promedicament al unui compus cu Formula I poate fi creat prin legarea internă a două grupări funcţionale într-un compus cu Formula I, de exemplu prin formarea unei lactone.

**Administrare şi Dozare**

De obicei, un compus conform invenţiei este administrat într-o cantitate eficientă pentru a trata o afecţiune aşa cum este descrisă aici. Compuşii conform invenţiei pot fi administraţi drept compus propriu-zis sau, alternativ, ca sare acceptabilă farmaceutic. Pentru scopuri de administrare şi dozare, compusul în sine sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia vor fi denumiţi pur şi simplu compuşii conform invenţiei.

Compuşii conform invenţiei sunt administraţi pe orice cale adecvată sub forma unei compoziţii farmaceutice adaptate unei astfel de căi şi într-o doză eficientă pentru tratamentul dorit. Compuşii conform invenţiei pot fi administraţi oral, rectal, vaginal, parenteral sau topic.

Compuşii conform invenţiei pot fi administraţi pe cale orală. Administrarea pe cale orală poate implica înghiţirea, astfel încât compusul să intre în tractul gastrointestinal sau poate fi utilizată administrarea bucală sau sublinguală prin care compusul intră în fluxul sanguin direct din gură.

Într-o altă variantă de realizare, compuşii conform invenţiei pot fi, de asemenea, administraţi direct în fluxul sanguin, în muşchi sau într-un organ intern. Mijloacele adecvate pentru administrare parenterală includ intravenoasă, intraarterială, intraperitoneală, intratecală, intraventriculară, intrauretrală, intrasternală, intracraniană, intramusculară şi subcutanată. Dispozitivele adecvate pentru administrare parenterală includ injectoare cu ace (inclusiv microac), injectoare fără ace şi tehnici de perfuzie.

Într-o altă variantă de realizare, compuşii conform invenţiei pot fi, de asemenea, administraţi topic pe piele sau mucoasă, adică pe cale dermală sau transdermică. Într-o altă variantă de realizare, compuşii conform invenţiei pot fi de asemenea administraţi intranazal sau prin inhalare. Într-o altă variantă de

realizare, compuşii conform invenţiei pot fi administraţi rectal sau vaginal. Într-o altă variantă de realizare, compuşii conform invenţiei pot fi, de asemenea, administraţi direct în ochi sau ureche.

Regimul de dozare pentru compuşii conform invenţiei şi/sau compoziţiile care conţin aceşti compuşi se bazează pe o varietate de factori, incluzând tipul, vârsta, greutatea, sexul şi starea medicală a pacientului; severitatea afecţiunii; calea de administrare; şi activitatea compusului particular utilizat. Astfel, regimul de dozare poate varia foarte mult. Într-o variantă de realizare, doza zilnică totală a unui compus conform invenţiei este în mod obişnuit de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 100 mg/kg (adică, mg compus al invenţiei per kg greutate corporală) pentru tratamentul afecţiunilor indicate discutate aici. Într-o altă variantă de realizare, doza zilnică totală a compusului conform invenţiei este de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 30 mg/kg, iar într-o altă variantă de realizare, de la aproximativ 0,03 până la aproximativ 10 mg/kg, iar într-o altă variantă de realizare, de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 3. Nu este neobişnuit ca administrarea compuşilor conform invenţiei să fie repetată de mai multe ori într-o zi (de obicei nu mai mult de 4 ori). Doze multiple pe zi pot fi utilizate în mod obişnuit pentru a creşte doza zilnică totală, dacă se doreşte.

Pentru administrare orală, compoziţiile pot fi furnizate sub formă de tablete care conţin 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 şi 500 mg a ingredientului activ pentru ajustarea simptomatică a dozei la pacient. Un medicament conţine în mod obişnuit de la aproximativ 0,01 mg până la aproximativ 500 mg ingredient activ sau într-o altă variantă de realizare, de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 100 mg ingredient activ. Pe cale intravenoasă, dozele pot varia de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 10 mg/kg/minut în timpul unei perfuzii cu viteză constantă.

Subiecţii adecvaţi conform invenţiei includ subiecţi mamifere. Într-o variantă de realizare, oamenii sunt subiecţi potriviţi. Subiecţii umani pot fi de orice gen și în orice stadiu de dezvoltare.

***Compoziţii farmaceutice***

Într-o altă variantă de realizare, invenţia cuprinde compoziţii farmaceutice. Astfel de compoziţii farmaceutice cuprind un compus conform invenţiei prezentat cu un purtător acceptabil farmaceutic. Pot fi prezente și alte substanţe farmacologic active. Aşa cum este utilizat aici, "purtător acceptabil farmaceutic" include oricare şi toţi solvenţii, mediile de dispersie, acoperirile, agenţii antibacterieni şi antifungici, agenţii izotonici şi de întârziere a absorbţiei şi alţii asemenea care sunt compatibili fiziologic. Exemple de purtători acceptabili farmaceutic includ unul sau mai mulţi dintre apă, soluţie salină, soluţie salină tamponată cu fosfat, dextroză, glicerol, etanol şi altele asemenea, precum şi combinaţii ale acestora şi pot include agenţi izotonici, de exemplu, zaharuri, clorură de sodiu sau polialcooli precum manitol sau sorbitol în compoziţie. Substanţe acceptabile farmaceutic, cum ar fi agenţi de umectare sau cantităţi minore de substanţe auxiliare, cum ar fi agenţi de umectare sau emulsionare, conservanţi sau tampoane, care sporesc durata de valabilitate sau eficacitatea anticorpului sau a porţiunii de anticorp.

Compoziţiile acestei invenţii pot fi într-o varietate de forme. Acestea includ, de exemplu, forme de dozare lichide, semisolide și solide, cum ar fi soluţii lichide (de exemplu, soluţii injectabile şi infuzabile), dispersii sau suspensii, tablete, pastile, pulberi, lipozomi și supozitoare. Forma depinde de modul de administrare și de aplicare terapeutică prevăzută.

Compoziţiile obişnuite sunt sub formă de soluţii injectabile sau infuzabile, cum ar fi compoziţii similare cu cele utilizate pentru imunizarea pasivă a oamenilor cu anticorpi în general. Un mod de administrare este parenteral (de exemplu, intravenos, subcutanat, intraperitoneal, intramuscular). Într-o altă variantă de realizare, anticorpul este administrat prin perfuzie sau injecţie intravenoasă. Într-o altă variantă de realizare, anticorpul este administrat prin injecţie intramusculară sau subcutanată.

Administrarea orală a unei forme de dozare solidă poate fi, de exemplu, prezentată în unităţi discrete, cum ar fi capsule tari sau moi, pilule, caşete, pastile sau tablete, fiecare conţinând o cantitate predeterminată din cel puţin un compus conform invenţiei. Într-o altă variantă de realizare, administrarea orală poate fi sub formă de pulbere sau granule. Într-o altă variantă de realizare, forma de dozare orală este sublinguală, cum ar fi, de exemplu, o pastilă. În astfel de forme de dozare solide, compuşii cu Formula I sunt în mod obişnuit combinaţi cu unul sau mai mulţi adjuvanţi. Astfel de capsule sau tablete pot conţine o formulare cu eliberare controlată. În cazul capsulelor, tabletelor şi pilulelor, formele de dozare pot conţine de asemenea agenţi de tamponare sau pot fi preparate cu acoperiri enterice.

Într-o altă variantă de realizare, administrarea orală poate fi într-o formă de dozare lichidă. Formele de dozare lichidă pentru administrare orală includ, de exemplu, emulsii acceptabile farmaceutic, soluţii, suspensii, siropuri şi elixiruri care conţin diluanţi inerţi utilizaţi în mod obişnuit în domeniu (de exemplu, apă). Astfel de compoziţii pot cuprinde, de asemenea, adjuvanţi, cum ar fi agenţi de umectare, emulsionare, suspensie, aromatizare (de exemplu, îndulcire) şi/sau agenţi de parfumare.

Într-o altă variantă de realizare, invenţia cuprinde o formă de dozare parenterală. "Administrarea parenterală" include, de exemplu, injecţii subcutanate, injecţii intravenoase, intraperitoneale, injecţii intramusculare, injecţii intrasternale şi perfuzie. Preparatele injectabile (adică suspensii apoase sau

oleaginoase injectabile sterile) pot fi formulate conform tehnicii cunoscute utilizând agenţi de dispersie, umectare şi/sau agenţi de suspensie adecvaţi.

Într-o altă variantă de realizare, invenţia cuprinde o formă de dozare topică. "Administrarea topică" include, de exemplu, administrarea transdermică, cum ar fi prin plasturi transdermici sau dispozitive de iontoforeză, administrare intraoculară sau administrare intranazală sau prin inhalare. Compoziţiile pentru administrare topică includ, de asemenea, de exemplu, geluri topice, spray-uri, unguente şi creme. O formulare topică poate include un compus care îmbunătăţeşte absorbţia sau penetrarea ingredientului activ prin piele sau alte zone afectate. Când compuşii conform invenţiei sunt administraţi printr-un dispozitiv transdermic, administrarea va fi realizată utilizând un plasture fie de tip rezervor şi membrană poroasă, fie dintr-o varietate de matrici solide. Formulările obişnuite pentru acest scop includ geluri, hidrogeluri, loţiuni, soluţii, creme, unguente, pulberi, pansamente, spume, filme, plasturi pentru piele, capsule, implanturi, bureţi, fibre, bandaje şi microemulsii. Se pot utiliza şi lipozomi. Purtătorii tipici includ alcool, apă, ulei mineral, vaselină lichidă, vaselină albă, glicerină, polietilen glicol şi propilen glicol. Pot fi încorporaţi amplificatori de penetrare - vezi, de exemplu, B. C. Finnin şi T. M. Morgan, *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, pp. 955-958, 1999.

Formulările adecvate pentru administrarea topică în ochi includ, de exemplu, picături pentru ochi în care compusul din această invenţie este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat. O formulare obişnuită adecvată pentru administrare oculară sau auditivă poate fi sub formă de picături dintr-o suspensie sau soluţie micronizată în soluţie salină sterilă izotonică, cu pH-ul ajustat. Alte formulări adecvate pentru administrarea oculară şi auditivă includ unguente, implanturi biodegradabile (adică, bureţi de gel absorbabili, colagen) şi nebiodegradabile (adică silicon), plachete, capsule, lentile şi sisteme de particule sau vezicule, cum ar fi niozomi sau lipozomi. Un polimer cum ar fi acidul poliacrilic reticulat, alcoolul polivinilic, acidul hialuronic, un polimer celulozic, de exemplu, hidroxipropilmetilceluloza, hidroxietilceluloza sau metilceluloza, sau un polimer heteropolizaharidic, de exemplu, guma gelan, poate fi încorporat împreună cu un conservant, cum ar fi clorură de benzalconiu. Astfel de formulări pot fi, de asemenea, eliberate prin iontoforeză.

Pentru administrarea intranazală sau administrarea prin inhalare, compuşii conform invenţiei sunt eliberaţi în mod convenabil sub formă de soluţie sau suspensie dintr-un recipient de pulverizare cu pompă care este stors sau pompat de către pacient sau ca o prezentare de spray cu aerosoli dintr-un recipient presurizat sau un nebulizator, cu utilizarea unui propulsor adecvat. Formulările adecvate pentru administrare intranazală sunt administrate în mod obişnuit sub formă de pulbere uscată (fie singură, ca amestec, de exemplu, într-un amestec uscat cu lactoză, fie ca o particulă de component mixt, de exemplu, amestecată cu fosfolipide, cum ar fi fosfatidilcolina) dintr-un inhalator de pulbere uscată sau ca spray de aerosoli dintr-un recipient sub presiune, pompă, spray, atomizor (de preferinţă, un atomizor care utilizează electrohidrodinamică pentru a produce o ceaţă fină) sau nebulizator, cu sau fără utilizarea unui propulsor adecvat, cum ar fi 1,1,1,2-tetrafluoretan sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Pentru utilizare intranazală, pulberea poate cuprinde un agent bioadeziv, de exemplu, chitosan sau ciclodextrină.

Într-o altă variantă de realizare, invenţia cuprinde o formă de dozare rectală. O astfel de formă de dozare rectală poate fi sub forma, de exemplu, a unui supozitor. Untul de cacao este o bază tradiţională pentru supozitoare, dar pot fi folosite diferite alternative după caz.

Pot fi de asemenea utilizate şi alte materiale purtătoare şi moduri de administrare cunoscute în domeniul farmaceutic. Compoziţiile farmaceutice conform invenţiei pot fi preparate prin oricare dintre tehnicile bine-cunoscute de farmacie, cum ar fi proceduri eficiente de formulare şi administrare. Consideraţiile de mai sus în ceea ce priveşte formulările eficiente şi procedurile de administrare sunt bine cunoscute în domeniu şi sunt descrise în manualele standard. Formularea medicamentelor este discutată în, de exemplu, Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman şi colab., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; şi Kibbe şi colab., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Ed. a 3 a), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

**Co-administrare**

Compuşii conform invenţiei pot fi utilizaţi singuri sau în combinaţie cu alţi agenţi terapeutici. Invenţia furnizează oricare dintre utilizările, metodele sau compoziţiile aşa cum sunt definite aici, în care compusul cu Formula I din oricare dintre variantele de realizare de aici sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau solvatul acceptabil farmaceutic al compusului sau sării menţionate, este utilizat în combinaţie cu unul sau mai mulţi alţi agenţi terapeutici discutaţi aici. Aceasta ar include o compoziţie farmaceutică pentru tratamentul unei boli sau afecţiuni pentru care este indicat un agonist al GLP-1R, cuprinzând un compus cu Formulele I, II, III, IV, sau V, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, aşa cum este definit în oricare dintre variantele de realizare descrise aici şi unul sau mai mulţi alţi agenţi terapeutici discutaţi aici.

Administrarea a doi sau mai mulţi compuşi „în combinaţie" se referă la faptul că toţi compuşii sunt administraţi suficient de aproape în timp încât fiecare să poată genera un efect biologic în acelaşi interval de timp. Prezenţa unui agent poate modifica efectele biologice ale celuilalt compus(şi). Cei doi sau mai mulţi compuşi pot fi administraţi simultan, concomitent sau secvenţial. În plus, administrarea simultană poate fi efectuată prin amestecarea compuşilor înainte de administrare sau prin administrarea compuşilor în acelaşi moment de timp, dar ca forme de dozare separate la acelaşi loc de administrare sau unul diferit.

Expresiile "administrare concomitentă", "co-administrare", "administrare simultană" şi "administrate simultan" înseamnă că compuşii sunt administraţi în combinaţie.

Într-o altă variantă de realizare, invenţia furnizează metode de tratament care includ administrarea compuşilor prezentei invenţii în combinaţie cu unul sau mai mulţi alţi agenţi farmaceutici, în care unul sau mai mulţi alţi agenţi farmaceutici pot fi selectaţi dintre agenţii discutaţi aici.

Într-o variantă de realizare, compușii conform acestei invenții sunt administrați cu un agent antidiabetic incluzând, dar fără a se limita la, o biguanidă (de exemplu, metformină), o sulfoniluree (de exemplu, tolbutamidă, glibenclamidă, gliclazidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetohexamidă, gliclopiramidă, glimepiridă sau glipizidă), o tiazolidindionă (de exemplu, pioglitazonă, rosiglitazonă sau lobeglitazonă), un glitazar (de exemplu, saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar sau tesaglitazar), o meglitinidă (de exemplu, nateglinidă, repaglinidă), un inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4) (de exemplu, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, anagliptin, teneligliptin, alogliptin, trelagliptin, dutogliptin sau omarigliptin), o glitazonă (de exemplu, pioglitazonă, rosiglitazonă, balaglitazonă, rivoglitazonă sau lobeglitazonă), un inhibitor al transportorului 2 legat de sodiu-glucoză (SGLT2) (de exemplu, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, sergliflozin etabonat, remogliflozin etabonat sau ertugliflozin), un inhibitor SGLTL1, un agonist GPR40 (agonist FFAR1/FFA1, de ex. fasiglifam), o peptidă insulinotropă dependentă de glucoză (GIP) și analogi ai acesteia, un inhibitor de alfa glucozidază (de exemplu, voglibоză, acarboză sau miglitol) sau o insulină sau un analog de insulină, inclusiv sărurile acceptabile farmaceutic ale agenților denumiți în mod specific și solvații acceptabili farmaceutic ai agenților și sărurilor menționate.

Într-o altă variantă de realizare, compușii conform acestei invenții sunt administrați cu un agent anti-obezitate incluzând, dar fără a se limita la peptida YY sau un analog al acesteia, un agonist al receptorului neuropeptidic Y de tip 2 (NPYR2), un antagonist NPYR1 sau NPYR5, un antagonist al receptorului canabinoid de tip 1 (CB1R), un inhibitor de lipază (de exemplu, orlistat), o peptidă proislet umană (HIP), un agonist al receptorului melanocortinei 4 (de exemplu, setmelanotidă), un antagonist al receptorului 1 al hormonului concentrator de melanină, un agonist al receptorului farnesoid X (FXR) (de exemplu, acid obeticolic), zonisamidă, fentermină (singuri sau în combinație cu topiramat), un inhibitor al recaptării norpinefrinei/dopaminei (de exemplu, buproprion), un antagonist al receptorilor opioizi (de exemplu, naltrexonă), o combinație de inhibitor al recaptării norpinefrinei/dopaminei și un antagonist opioid al receptorilor (de exemplu, o combinație de bupropionă și naltrexonă), un analog GDF-15, sibutramină, un agonist de colecistokinină, amilină și analogi ai acestora (de exemplu, pramlintidă), leptina și analogi ai acestora (de exemplu, metroleptin), un agent serotonergic (de exemplu, lorcaserin), un inhibitor de metionină aminopeptidază 2 (MetAP2) (de exemplu, beloranib sau ZGN-1061), fendimetrazină, dietilpropionă, benzfetamină, un inhibitor SGLT2 (de exemplu, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, Ipragliflozin, tofogliflozin, sergliflozin etabonat, remogliflozin etabonat sau ertugliflozin), un inhibitor SGLTL1, un inhibitor dublu SGLT2/SGLT1, un modulator al receptorului factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR), un activator de protein kinază activată de AMP (AMPK), biotină, un modulator al receptorului MAS sau un agonist al receptorului de glucagon (singur sau în combinație cu un alt agonist GLP-1R, de exemplu, liraglutidă, exenatidă, dulaglutidă, albiglutidă, lixisenatidă sau semaglutidă), inclusiv sărurile acceptabile farmaceutic ale agenților denumiți în mod specific și solvații acceptabili farmaceutic agenților și sărurilor menționate.

Într-o altă variantă de realizare, compușii conform acestei invenții sunt administrați în combinație cu unul sau mai multe dintre următoarele: cu un agent pentru tratarea NASH incluzând, dar fără a se limita la PF-05221304, un agonist FXR (de exemplu, acid obeticolic), un agonist PPAR α/δ (de exemplu, elafibranor), un conjugat sintetic acid gras-acid biliar (de exemplu, aramchol), un inhibitor de caspază (de exemplu, emricasan), un anticorp monoclonal anti-lizil oxidază omolog 2 (LOXL2) (de exemplu, simtuzumab), un inhibitor de galectină 3 (de exemplu, GR-MD-02), un inhibitor MAPK5 (de exemplu, GS-4997), un antagonist dublu al receptorului de chemokină 2 (CCR2) și CCR5 (de exemplu, cenicriviroc), un agonist al factorului de creștere a fibroblastelor 21 (FGF21) (de exemplu, BMS-986036), un antagonist al receptorului de leucotrienă D4 (LTD4) (de exemplu, tipelukast), un analog al niacinei (de exemplu, ARI 3037MO), un inhibitor ASBT (de exemplu, volixibat), un inhibitor de acetil-CoA carboxilază (ACC) (de exemplu, NDI 010976 sau PF-05221304), un inhibitor de ketohexokinază (KHK), un inhibitor de diacilgliceril aciltransferază 2 (DGAT2), un antagonist al receptorului CB1, un anticorp anti-CB1R sau un

inhibitor al kinazei 1 de reglare a semnalului apoptozei (ASK1), incluzând sărurile acceptabile farmaceutic ale agenţilor denumiţi în mod specific şi solvaţii acceptabili farmaceutic ai agenţilor şi sărurilor menţionate.

Unii compuși specifici care pot fi utilizați în combinație cu compușii prezentei invenții pentru tratarea bolilor sau tulburărilor descrise aici (de exemplu, NASH) includ:

acid 4-(4-(1-izopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoic, care este un exemplu de inhibitor selectiv de ACC și a fost preparat ca acid liber în Exemplul 9 din brevetul SUA nr. 8859577, care este faza națională SUA a cererii internaționale PCT/IB2011/054119.

Forme cristaline ale acidului 4-(4-(1-izopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoic, inclusiv o formă mono-tris anhidră (Forma 1) și un trihidrat al sării mono-tris (Forma 2), sunt descrise în cererea internațională PCT nr. PCT/IB2018/058966.

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamida, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și formele sale solide cristaline (Forma 1 și Forma 2) este un exemplu de inhibitor DGAT2 descris în Exemplul 1 din brevetul SUA Nr. 10071992.

Acidul [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, (inclusiv o formă de acid liber cristalin a acestuia) este un exemplu de inhibitor de cetohexokinază și este descris în Exemplul 4 din brevetul SUA Nr. 9809579; și agonistul FXR Tropifexor, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este descris în Exemplul 1-1B al brevetului SUA Nr. 119150568.

Acești agenți și compuși conform invenției pot fi combinați cu purtători acceptabili farmaceutic, cum ar fi soluția salină, soluția Ringer, soluția de dextroză și altele asemenea. Regimul de dozare particular, adică doza, momentul și repetarea, va depinde de individul particular și de istoricul medical al individului respectiv.

Purtătorii, excipienții sau stabilizatorii acceptabili sunt netoxici pentru primitori la dozele și concentrațiile utilizate și pot cuprinde tampoane cum ar fi fosfat, citrat și alți acizi organici; săruri cum ar fi clorura de sodiu; antioxidanți incluzând acid ascorbic și metionină; conservanți (cum ar fi, clorură de octadecildimetilbenzil amoniu; clorură de hexametoniu; clorură de benzalconiu, clorură de benzetoniu; fenol, alcool butilic sau benzilic; alchil parabeni, cum ar fi, metil sau propil paraben; catecol; rezorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol și m-crezol); polipeptide cu greutate moleculară mică (mai puțin de aproximativ 10 reziduuri); proteine, cum ar fi albumina serică, gelatina sau Ig; polimeri hidrofili, cum ar fi, polivinilpirolidona; aminoacizi, cum ar fi glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina sau lizina; monozaharide, dizaharide și alți carbohidrați incluzând glucoză, manoză sau dextrine; agenți de chelare, cum ar fi EDTA; zaharuri, cum ar fi zaharoză, manitol, trehaloză sau sorbitol; contraioni care formează sare, cum ar fi sodiu; complecși metalici (de exemplu, complecși Zn-proteină); și/sau agenți tensioactivi neionici, cum ar fi TWEEN™, PLURONICS™ sau polietilen glicol (PEG).

Lipozomii care conțin acești agenți și/sau compuși conform invenției sunt preparați prin metode cunoscute în domeniu, cum sunt cele descrise în brevetele SUA Nr. 4485045 și Nr. 4544545. Lipozomii cu timp de circulație îmbunătățit sunt dezvăluiți în brevetul SUA Nr. 5013556. În mod particular, lipozomii utili pot fi generați prin metoda de evaporare în fază inversă cu o compoziție lipidică care cuprinde fosfatidilcolină, colesterol și fosfatidiletanolamină PEG derivatizată (PEG-PE). Lipozomii sunt extrudați prin filtre cu dimensiunea porilor definită pentru a produce lipozomi cu diametrul dorit.

Acești agenți și/sau compușii conform invenției pot fi de asemenea prinși în microcapsule preparate, de exemplu, prin tehnici de coacervare sau prin polimerizare interfacială, de exemplu, hidroximetilceluloză sau microcapsule de gelatină și, respectiv, microcapsule de poli-(metilmetacrilat), respectiv, în sisteme de livrare a medicamentului coloidal (de exemplu, lipozomi, microsfere de albumină, microemulsii, nanoparticule și nanocapsule) sau în macroemulsii. Astfel de tehnici sunt dezvăluite în Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, Ed. 20, Editura Mack (2000).

Pot fi utilizate preparate cu eliberare susținută. Exemplele adecvate de preparate cu eliberare susținută includ matrice semi-permeabile de polimeri hidrofobi solizi care conțin compusul cu Formulele I, II, III, IV sau V, care sunt matrici sub formă de articole modelate, de exemplu, filme sau microcapsule. Exemple de matrice cu eliberare susținută includ poliesteri, hidrogeluri (de exemplu, poli(2-hidroxietil-metacrilat) sau poli(alcool vinilic)), polilactide (brevetul SUA nr. 3773919), copolimeri de acid L-glutamic și 7 etil-L-glutamat, etilenvinil acetat nedegradabil, copolimeri de acid lactic-acid glicolic degradabili, cum ar fi cei utilizați în LUPRON DEPOT™ (microsfere injectabile compuse din copolimer acid lactic-acid glicolic și acetat de leuprolidă), izobutirat acetat de zaharoză și acid poli-D-(-)-3-hidroxibutiric.

Formulările care trebuie utilizate pentru administrare intravenoasă trebuie să fie sterile. Acest lucru se realizează cu ușurință, de exemplu, prin filtrare prin membrane de filtrare sterile. Compușii conform invenției sunt în general plasați într-un recipient care are un orificiu de acces steril, de exemplu, o pungă de soluție intravenoasă sau o fiolă având un dop care poate fi perforat de un ac de injectare hipodermic.

Emulsiile adecvate pot fi preparate folosind emulsii de grăsime disponibile comercial, cum ar fi Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ şi Lipiphysan™. Ingredientul activ poate fi fie dizolvat într-o compoziţie de emulsie preamestecată, fie, alternativ, poate fi dizolvat într-un ulei (de exemplu, ulei de soia, ulei de şofran, ulei de seminţe de bumbac, ulei de susan, ulei de porumb sau ulei de migdale) şi o emulsie formată după amestecare cu o fosfolipidă (de exemplu, fosfolipide de ou, fosfolipide de soia sau lecitină de soia) şi apă. Se va aprecia că pot fi adăugate alte ingrediente, de exemplu glicerol sau glucoză, pentru a ajusta tonicitatea emulsiei. Emulsiile adecvate vor conţine de obicei până la 20% ulei, de exemplu, între 5 şi 20%. Emulsia de grăsime poate cuprinde picături de grăsime între 0,1 şi 1,0 μm, în special 0,1 şi 0,5 μm, şi are un pH în intervalul de la 5,5 la 8,0.

Compoziţiile de emulsie pot fi cele preparate prin amestecarea unui compus conform invenţiei cu Intralipid™ sau componentele acestora (ulei de soia, fosfolipide de ou, glicerol şi apă).

Compoziţiile pentru inhalare sau insuflare includ soluţii şi suspensii în solvenţi apoşi sau organici acceptabili farmaceutic sau amestecuri ale acestora şi pulberi. Compoziţiile lichide sau solide pot conţine excipienţi acceptabili farmaceutic adecvaţi aşa cum s-a prezentat mai sus. În unele variante de realizare, compoziţiile sunt administrate pe cale respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. Compoziţiile, de preferinţă, în solvenţi sterili acceptabili farmaceutic pot fi nebulizate prin utilizarea gazelor. Soluţiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi ataşat la o mască de faţă, cort sau aparat de respiraţie cu presiune pozitivă intermitentă. Compoziţiile sub formă de soluţie, suspensie sau pulbere pot fi administrate, de preferinţă oral sau nazal, din dispozitive care eliberează formularea într-o manieră adecvată.

**Truse**

Un alt aspect al invenţiei furnizează truse cuprinzând compusul cu Formulele I, II, III, IV sau V sau compoziţii farmaceutice cuprinzând compusul cu Formulele I, II, III, IV sau V din invenţie. O trusă poate include, în plus faţă de compusul cu Formulele I, II sau III, conform invenţiei sau compoziţia farmaceutică a acestuia, agenţi de diagnosticare sau terapeutici. O trusă poate include, de asemenea, instrucţiuni de utilizare într-o metodă de diagnosticare sau terapeutică. În unele variante de realizare, trusa include compusul cu Formulele I, II, III, IV sau V sau o compoziţie farmaceutică a acestuia şi un agent de diagnosticare. În alte variante de realizare, trusa include compusul cu Formulele I, II, III, IV sau V sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă o altă variantă de realizare, invenţia cuprinde truse care sunt adecvate pentru utilizare în realizarea metodelor de tratament descrise aici. Într-o variantă de realizare, trusa conţine o primă formă de dozare care cuprinde unul sau mai mulţi dintre compuşii conform invenţiei în cantităţi suficiente pentru a realiza metodele invenţiei. Într-o altă variantă de realizare, trusa cuprinde unul sau mai mulţi compuşi conform invenţiei în cantităţi suficiente pentru a realiza metodele conform invenţiei şi un recipient pentru dozare şi un recipient pentru dozare.

**PREPARARE**

Compuşii cu Formulele I, II, III, IV sau V pot fi preparaţi prin metodele generale şi specifice descrise mai jos, utilizând cunoştinţele generale comune ale unui specialist în domeniul chimiei organice de sinteză. Astfel de cunoştinţe generale comune pot fi găsite în cărţi de referinţă standard, cum ar fi *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton şi Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley and Sons; şi *Compendium of Organic Synthetic Methods*, vol. I-XII (publicat de Wiley-Interscience). Materiile prime utilizate aici sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin metode de rutină cunoscute în domeniu.

La prepararea compuşilor cu Formulele I, II, III, IV sau V se remarcă faptul că unele dintre metodele de preparare descrise aici pot necesita protejarea funcţiunii îndepărtate (de exemplu, amină primară, amină secundară, carboxil în precursorii cu Formula I). Necesitatea unei astfel de protecţii va varia în funcţie de natura funcţiunii îndepărtate şi de condiţiile metodelor de preparare. Necesitatea unei astfel de protecţii este uşor determinată de o persoană de specialitate în domeniu. Utilizarea unor astfel de metode de protejare/deprotejare este, de asemenea, la îndemâna specialistului în domeniu. Pentru o descriere generală a grupărilor protectoare şi a utilizării lor, vezi T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

De exemplu, anumiţi compuşi conţin amine primare sau funcţiuni ale acidului carboxilic care pot interfera cu reacţiile din alte locuri ale moleculei dacă sunt lăsate neprotejate. În consecinţă, astfel de funcţiuni pot fi protejate cu o grupare de protecţie adecvată care poate fi îndepărtată într-o etapă ulterioară. Grupări protectoare adecvate pentru protejarea aminei şi acidului carboxilic includ acele grupări protectoare utilizate în mod obişnuit în sinteza peptidelor (cum ar fi, N-t-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz) şi 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc) pentru amine şi alchil inferior sau esteri benzilici pentru acizi

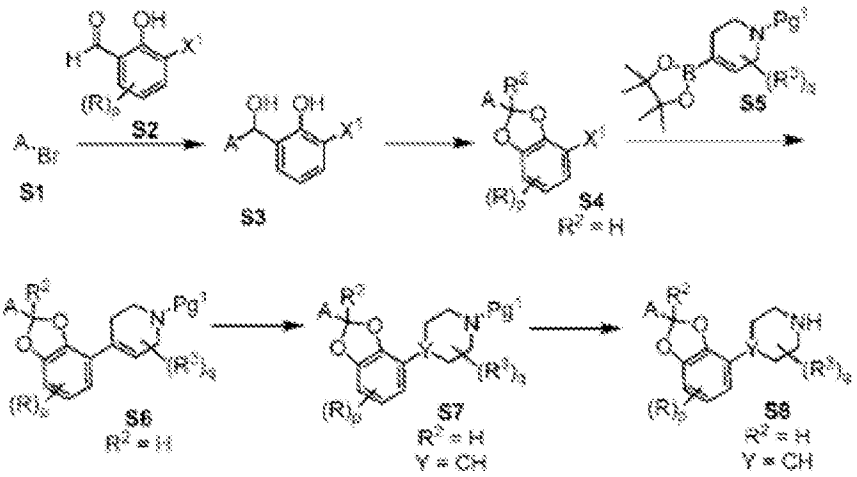
carboxilici) care, în general, nu sunt reactivi chimic în condițiile de reacție descrise și pot fi în mod obișnuit îndepărtați fără a modifica chimic alte funcțiuni în compușii cu Formula I.

Schemele descrise mai jos au scopul de a oferi o descriere generală a metodologiei utilizate în prepararea compușilor prezentei invenții. Unii dintre compușii prezentei invenții pot conține centri chirali unici sau multipli cu denumirea stereochimică (R) sau (S). Va fi evident pentru o persoană de specialitate în domeniu că toate transformările sintetice pot fi efectuate într-o manieră similară, indiferent dacă materialele sunt enantio-îmbogățite sau racemice. Mai mult, rezoluția la materialul optic activ dorit poate avea loc în orice punct dorit al secvenței utilizând metode bine cunoscute, cum sunt cele descrise aici și în literatura de chimie. De exemplu, compușii intermediari (de ex., **S4, S7, S8, S24, S40** și **S41**) și finali (de ex., **S25** și **S42**) pot fi separați prin metode cromatografice chirale. Alternativ, sărurile chirale pot fi utilizate pentru a izola intermediarii îmbogățiți enantiomeric și compușii finali.

În Schemele care urmează, variabilele X, Y, $Z^1$, $Z^2$, $Z^3$, R, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, m, p, și q sunt așa cum sunt descrise aici pentru compușii cu Formulele I, II, III, IV sau V, dacă nu se specifică altfel. Pentru simplitate, variabila A este utilizată pentru a desemna Inelul A și substituentul său opțional $R^1$. Pentru Schemele prezentate mai jos, fiecare $X^1$, $X^2$, $X^3$, și $X^4$ poate fi în mod independent o grupare scindabilă, cum ar fi orice alchil sau aril sulfonat (de exemplu, mesilat, tosilat sau triflat), sau un halogen sau orice altă grupare care poate fi înlocuită de o amină sau poate fi utilizată într-o reacție de cuplare mediată de metal. $X^4$ poate fi, de asemenea, un acid carboxilic protejat (adică ester). Când gruparea protectoare este identificată ca $Pg^1$, poate fi o grupare protectoare alchilamină, cum ar fi benzil, benzhidril, alil sau altele asemenea; o grupare protectoare carbamat, cum ar fi Boc, Cbz sau altele asemenea; sau o grupare protectoare amidă, cum ar fi, trifluoracetamidă. Când gruparea protectoare este identificată ca $Pg^2$, poate fi o grupare protectoare a acidului, cum ar fi metil, etil, benzil, t-butil sau altele asemenea. Când gruparea protectoare este identificată ca $Pg^3$, poate fi o grupare protectoare a alcoolului, cum ar fi trimetilsililetoxietil; sau o grupare acil cum ar fi acetil, benzoil sau altele asemenea; sau o grupare trialchilsilil cum ar fi trimetilsilil, terț-butildimetilsilil, triizopropilsilil sau altele asemenea. $R^{2a}$ este H sau -alchil $C_{1-2}$, în care alchil poate avea 0 până la 1 grupare OH. $R^{4a}$ este alchil $C_{1-2}$, alchilen $C_{0-2}$-cicloalchil $C_{3-6}$, alchilen$C_{0-2}$-$R^5$ sau alchilen$C_{1-2}$-$R^6$, în care respectivul alchil, alchilen sau cicloalchil poate fi substituit în mod independent, după cum permite valența, cu 0 până la 3 atomi de F și 0 până la 1 substituent selectat în mod independent dintre alchilen $C_{0-1}$-$OR^O$ și -$N(R^N)_2$.

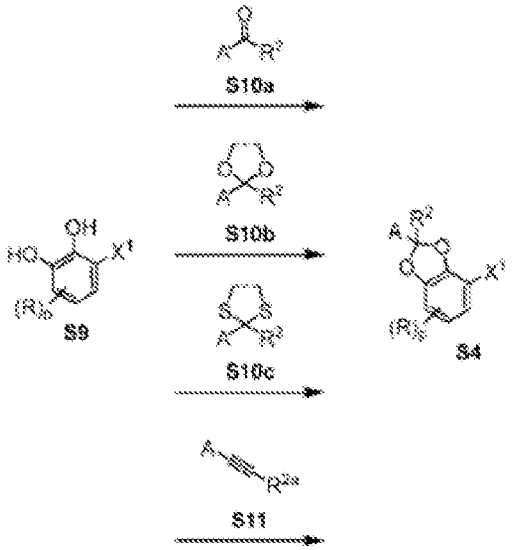
Piperidina substituită **S8,** unde $R^2$ = H și Y = CH, poate fi preparată așa cum s-a discutat în Schema 1. Bromura de aril sau de heteroaril **S1** poate fi tratată cu un alchil litiu, de exemplu butil litiu sau terț-butil litiu, pentru a se obține o specie aril- sau heteroaril-litiu care poate reacționa cu aldehida **S2** pentru a se obține diolul **S3.** Alți reactivi organometalici aril sau heteroaril, cum ar fi, dar fără a se limita la, reactivii Grignard, pot fi, de asemenea, utilizați la prepararea de **S3.** Reacția este de obicei condusă la o temperatură de aproximativ -70 °C. Diolul **S3** poate fi apoi oxidat cu $NaIO_4$ pentru a furniza acetal **S4** ($R^2$ = H). Compusul **S4** poate reacționa apoi cu un acid boronic substituit sau un ester boronat (**S5**) în prezența unui catalizator de paladiu și a unui ligand complex în maniera unei reacții Suzuki (Maluenda și Navarro, *Molecules*, 2015, 20, 7528-7557) pentru a furniza compușii cu formula generală **S6.** Reducerea olefinei pentru a furniza compuși cu structura generală **S7** ar putea fi efectuată într-o atmosferă de hidrogen (15-100 psi $H_2$) într-un solvent alcoolic, cum ar fi MeOH sau EtOH sau alternativ un solvent organic aprotic cum ar fi, EtOAc sau THF în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, paladiu pe cărbune, $Pd(OH)_2$ pe cărbune (catalizator Pearlman), $PtO_2$ (catalizator Adams) sau clorură de tris(trifenilfosfină)rodiu(I) (catalizatorul lui Wilkinson). Reactivii de hidrogenare de transfer, de exemplu formiat de amoniu sau dihidrobenzen, sau similari, pot fi folosiți utilizând catalizatorul adecvat. Alternativ, reducerea poate fi realizată prin metode alternative cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu utilizând reactivi, cum ar fi trietil silan sau alți silani, sub cataliză acidă sau metalică, sau reductori metalici, cum ar fi magneziu sau similar. Alternativ, olefina poate fi funcționalizată prin metode cunoscute unei persoane de specialitate în domeniu pentru a introduce grupări $R^3$. De exemplu, olefina ar putea fi hidroborată pentru a produce un alcool care ar putea fi alchilat sau transformat în continuare într-o grupare nitril, F sau alchil. Înlăturarea $Pg^1$ ar putea fi efectuată cu multe metode descrise în literatură pentru a furniza amina **S8.**

**Schema 1**




Schema 2 furnizează o variantă de preparare alternativă a compuşilor cu structura generală **S4.** Reacţia diolilor substituiţi corespunzător cu structura generală **S9** cu aldehide sau cetone cu structura generală **S10a** în prezenţa unui acid precum acidul *p*-toluensulfonic sau p-toluensulfonatul de piridiniu în solvent organic aprotic, cum ar fi toluenul sau benzenul, pot furniza compuşi cu structura generală **S4.** Reacţia este în mod obişnuit încălzită la reflux folosind un sistem de captare Dean-Stark pentru a îndepărta azeotrop apa. Diolii **S9** pot reacţiona, de asemenea, cu acetali sau cetali ciclici (există linia punctată) sau aciclici (linia punctată este absentă) cu structură generală **S10b** sub cataliză acidă. Acelaşi lucru este aplicabil cu tioacetali sau tiocetali ciclici sau aciclici cu structura generală **S10c** sub influenţa sărurilor de mercur, a oxidanţilor blânzi sau a reactivilor de alchilare, pentru a furniza compuşii **S4.** Alternativ, diolii cu formula generală **S9** pot fi reacţionaţi cu alchină substituită corespunzător **S11** într-un solvent aprotic cum ar fi toluenul în prezenţa dodecacarbonil triruteniu la o temperatură de aproximativ 100 °C pentru a furniza compuşi cu structura generală **S4** unde $R^2 = CH_2R^{2a}$. În cazurile în care $R^2$ conţine o grupare funcţională alcool, cum ar fi $CH_2OH$, o grupare protectoare a alcoolului ($Pg^3$), cum ar fi acetatul, poate fi încorporată în compuşi cu structura generală **S10.** Gruparea protectoare poate fi apoi îndepărtată într-o etapă ulterioară. Intermediarul **S4** poate fi apoi modificat în continuare folosind metodele descrise pentru Schema 1 pentru a furniza amine cu structura generală **S8.**

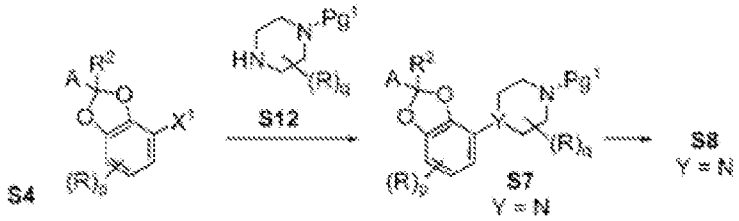
**Schema 2**




După cum este prevăzut în Schema 3, conversia din **S4** la compuşi cu structura generală **S7** unde Y = N poate fi realizată printr-o cuplare Buchwald-Hartwig C-N între compuşii cu structura generală **S4** şi

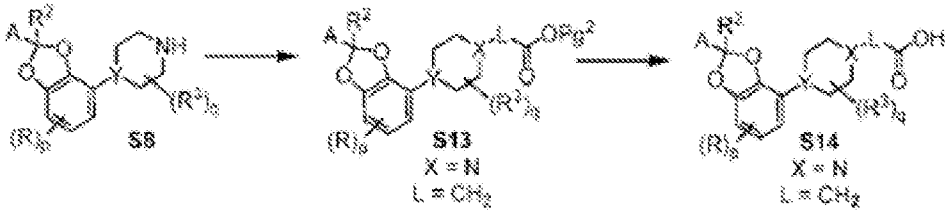
o piperazină substituită și protejată corespunzător **S12** în prezența unui catalizator de paladiu sau cupru și un ligand complex. Aceste reacții sunt în general efectuate între 0 și 110 °C în solvenți organici aprotici, cum ar fi, dar fără a se limita la, 1,4-dioxan și $PhCH_3$ cu bază adăugată, cum ar fi $Cs_2CO_3$, LiHMDS sau NaOtBu. Înlăturarea $Pg^1$ ar putea fi efectuată cu multe metode descrise în literatură pentru a furniza aminele **S8** unde Y = N.

**Schema 3**



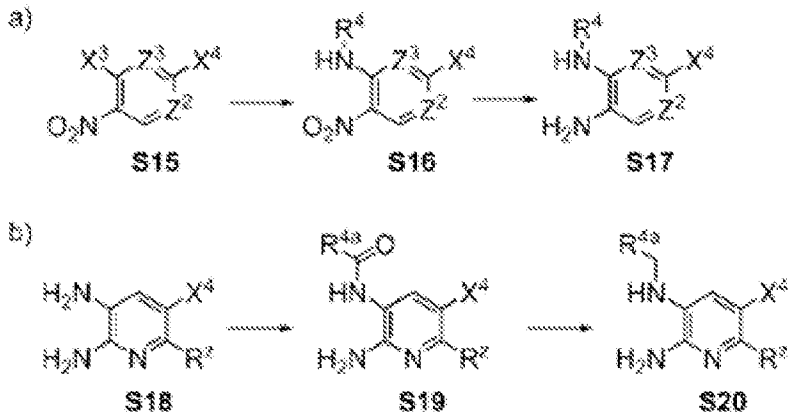

Compuși aminici **S8** preparați prin metodele descrise în Schemele 1-3 pot fi alchilați cu un 2-bromoacetat protejat în prezența unei baze adecvate, cum ar fi $K_2CO_3$, $Et_3N$, NaH sau LiHMDS într-un solvent aprotic polar, cum ar fi, dar fără a se limita la, DMF, DMAc, DMSO sau NMP pentru a furniza compușii cu structura generală **S13** (X = N, L = $CH_2$). Hidroliza esterului standard poate fi efectuată pentru a furniza acizii **S14.** Dacă $Pg^2$ este t-butil, se pot utiliza metode standard de deprotejare acidă, cum ar fi TFA/DCM, HCl/1,4-dioxan, HCl/EtOAc sau alte condiții adecvate pentru a furniza acizii **S14.** Dacă $Pg^2$ este metil sau etil, metodele standard de deprotejare bazică, cum ar fi NaOH apos în metanol sau etanol sau alte condiții adecvate pot fi utilizate pentru a furniza acizii **S14.**

**Schema 4**



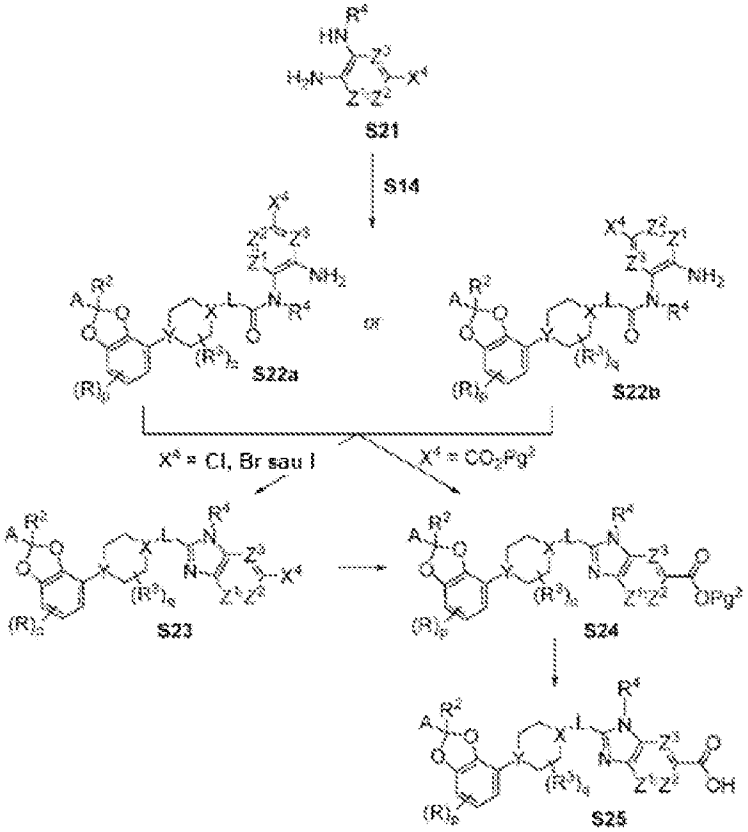

Compușii cu structura generală **S15** (Schema 5) pot reacționa cu aminele $R^4NH_2$ în prezența unor baze cum ar fi carbonatul, bicarbonatul, hidroxidul, acetatul de sodiu, potasiu sau cesiu sau o bază amină organică cum ar fi $Et_3N$, DIPEA, DBU și altele asemenea într-un solvent aprotic polar cum ar fi, dar fără a se limita la, THF, DMF, DMAc, DMSO sau NMP sau un solvent protic cum ar fi apa, MeOH, EtOH sau iPrOH sau un amestec al acestora pentru a furniza compușii cu structura generală **S16.** Se va observa că, dacă un exemplu furnizează un $R^4$ cu un centru enantiomeric dizolvat, celălalt enantiomer sau un amestec racemic al acestuia ar putea fi obținut prin selectarea materiei prime adecvate. Substituenții $X^3$ preferați includ F, Cl și Br, grupările $X^4$ preferate includ Cl, Br și -$CO_2$-$Pg^2$. Reducerea grupării nitro poate fi afectată de hidrogenarea la 1-6 atm $H_2$ cu un catalizator metalic cum ar fi paladiu pe carbon sau nichel Raney într-un solvent protic, cum ar fi MeOH sau EtOH sau solvent aprotic cum ar fi DMF, THF sau EtOAc. Alternativ, gruparea nitro poate fi redusă cu fier, zinc, $SnCl_2$ sau alt metal adecvat într-un mediu acid cum ar fi HCl 1N, AcOH sau $NH_4Cl$ apoasă în THF sau metanol pentru a furniza compuși cu structura generală **S17** (Schema 5a). Compușii precum **S18** pot fi acilați cu halogenuri de acil în mod standard sau cu carboxilați prin protocoale standard de cuplare cu amidă pentru a furniza compușii **S19.** Reducerea la compușii **S20** poate fi realizată în condiții standard cu agenți reducători precum LAH sau $BH_3$-THF sau $BH_3$-DMS (Schema 5b).

**Schema 5**



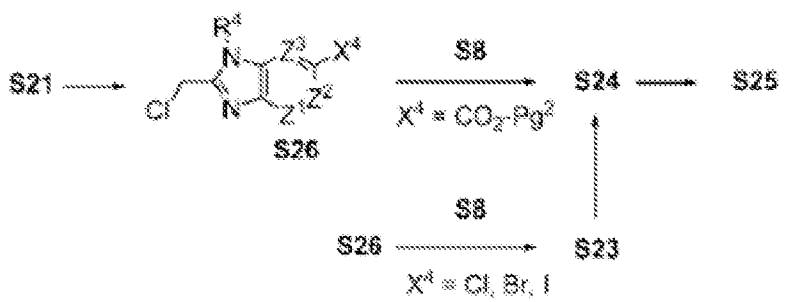

Compușii diaminici **S17** și **S20** preparați prin metode descrise în Schemele 5a și 5b, denumiți colectiv ca diamina **S21** (Schema 6), pot fi acilați cu acizii cu structură generală **S14** conform protocoalelor standard de cuplare a amidelor pentru a furniza amidele **S22** care vor exista ca un amestec de la 100% **S22a** la 100% **S22b.** Acest amestec de amine **S22** poate fi ciclizat pentru a furniza compușii cu structură generală **S23** printr-o varietate de metode. Aminele **S22** pot fi încălzite cu un agent de deshidratare cum ar fi $T_3P^®$ sau un alcool alchilic cum ar fi n-butanol în condiții de cuptor cu microunde (10-60 min la 120-180°C) pentru a furniza compușii **S23.** Alternativ, amestecul de compuși **S22** poate fi încălzit în condiții acide, cum ar fi AcOH de la 60-100 °C sau în condiții bazice, cum ar fi NaOH apos sau KOH în 1,4-dioxan de la 60-100 °C pentru a furniza **S23.** Compușii cu structură generală **S23** ($X^4$ = Cl, Br sau I) pot fi transformați în esteri cu structura **S24** prin carbonilare catalizată cu paladiu într-o atmosferă de monoxid de carbon de 15-100 psi la o temperatură de 20-100 până la o temperatură de 20-100 °C cu un alcool adecvat, cum ar fi MeOH sau EtOH sau alt alcool alchilic. Hidroliza esterului **S24** poate fi realizată așa cum este descris în Schema 4 pentru a furniza acizii **S25.** Pentru compușii **S22** în care $X^4$ = $CO_2$-$Pg^2$ conversia în esterul **S24** se desfășoară în condiții similare celor descrise anterior, cu excepția utilizării metodei bazice de ciclizare în care compusul **S25** poate fi izolat direct din amestecul de reacție. Pentru compușii **S24** în care $X^4$ este $CO_2$tBu, deprotejarea acidului **S25** poate fi realizată în condițiile acide descrise în Schema 4. Alternativ, pentru compușii **S24** în care $Pg^2$ este un alchil $C_1$-$C_8$, cum ar fi metil, etil, hexil sau octil, deprotejarea esterului poate fi realizată cu o varietate de enzime incluzând esteraze, proteaze, peptidaze, lipaze și glicozidaze care sunt bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu. Hidroliza poate fi realizată de asemenea prin tratarea esterului cu o soluție apoasă de 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-enă la RT.

**Schema 6**



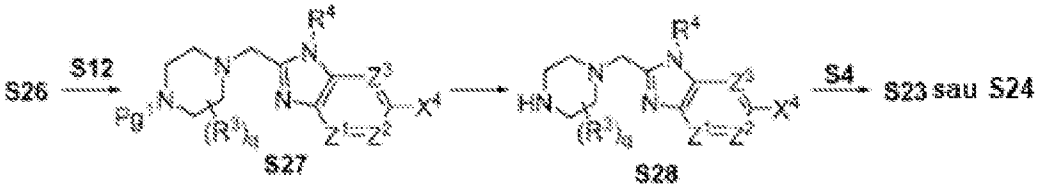

În plus, diamina **S21** poate fi transformată în 2-clorometil benzimidazol **S26** (Schema 7) prin mai multe metode. Tratamentul cu clorură de 2-cloracetil sau anhidridă cloracetică într-un solvent aprotic cum ar fi 1,4-dioxan, urmat de încălzirea la 40-100 °C timp de 2-18 h poate furniza benzimidazolul dorit **S26** unde $Z^1$, $Z^2$ și $Z^3$ sunt CH. În cazurile în care $Z^1$, $Z^2$ și $Z^3$ nu sunt toate $CR^z$, după tratamentul cu clorură de 2-cloracetil într-un solvent aprotic, cum ar fi 1,4-dioxan, timp de 30 min până la 4 h, solventul este schimbat cu un mediu acid, cum ar fi AcOH sau TFA, urmat de încălzire la 40-100 °C timp de 2-18 h pentru a furniza compusul dorit **S26.** Diamina **S21** poate fi de asemenea tratată cu anhidridă cloroacetică la o temperatură între 0 și 80 °C într-un solvent aprotic cum ar fi, dar fără a se limita la 1,4-dioxan, THF sau MeCN, urmată de încălzire timp de 2 până la 18 h la 60-100 °C pentru a elibera compusul dorit **S26.** În plus, diamina **S21** poate fi tratată cu 2-clor-1,1,1-trimetoxietan într-un solvent aprotic cum ar fi, dar fără a se limita la 1,4-dioxan, THF sau MeCN sau un solvent protic, de exemplu, MeOH sau EtOH, în prezența unui catalizator acid, de exemplu, pTSA, la 20-100 °C. Alternativ, diamina **S21** poate fi încălzită la 100-180 °C cu acid 2-hidroxiacetic într-un solvent aprotic, cum ar fi, dar fără a se limita la, mesitilenă, pentru a furniza un intermediar hidroximetil. Conversia grupării hidroximetil în compusul clormetil **S26** poate fi realizată prin metode standard, inclusiv tratamentul cu $SOCl_2$ într-un solvent aprotic. Compușii cu structura generală **S26** pot reacționa cu compușii **S8** în prezența bazelor, cum ar fi carbonatul de sodiu, potasiu sau cesiu, -bicarbonatul, NaH sau o bază amină organică, cum ar fi $Et_3N$, DIPEA, DBU și altele asemenea într-un solvent aprotic polar, cum ar fi, dar fără a se limita la, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO sau NMP, pentru a furniza compușii **S23** ($X^4$ = CI, Br, I) sau compușii **S24** ($X^4$ = $CO_2$-$Pg^2$) care sunt apoi folosiți pentru a obține compușii **S25** prin metodele descrise în Schema 6.

**Schema 7**



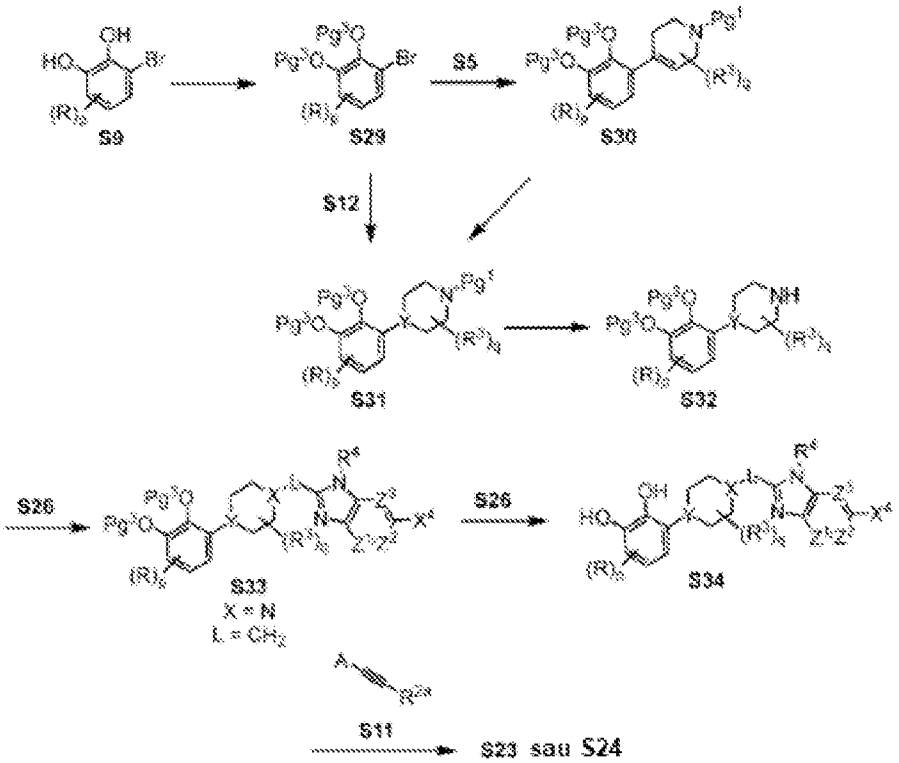
Alternativ (Schema 8), compușii cu structura generală **S26** pot reacționa cu piperazinele substituite și protejate corespunzător **S12,** în prezența bazelor cum ar fi carbonatul de sodiu, potasiu sau cesiu, -bicarbonatul, NaH sau o bază amină organică, cum ar fi $Et_3N$, DIPEA, DBU și altele asemenea într-un solvent aprotic polar, cum ar fi, dar fără a se limita la, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO sau NMP, pentru a furniza compușii **S27** (Schema 8). Înlăturarea $Pg^1$ ar putea fi efectuată cu multe metode descrise în literatură pentru a furniza aminele **S28.** Conversia în compușii cu structura generală **S23** ($X^4$ = CI, Br sau I) sau **S24** ($X^4$ = $CO_2$-$Pg^2$) poate fi realizată printr-o cuplare Buchwald-Hartwig C-N între compușii cu structurile generale **S4** și așa cum s-a descris anterior în Schema 3. Compușii cu structura generală **S23** sau **S24** pot fi apoi utilizați pentru a obține compușii cu structura **S25** prin metodele descrise în Schema 6.

**Schema 8**



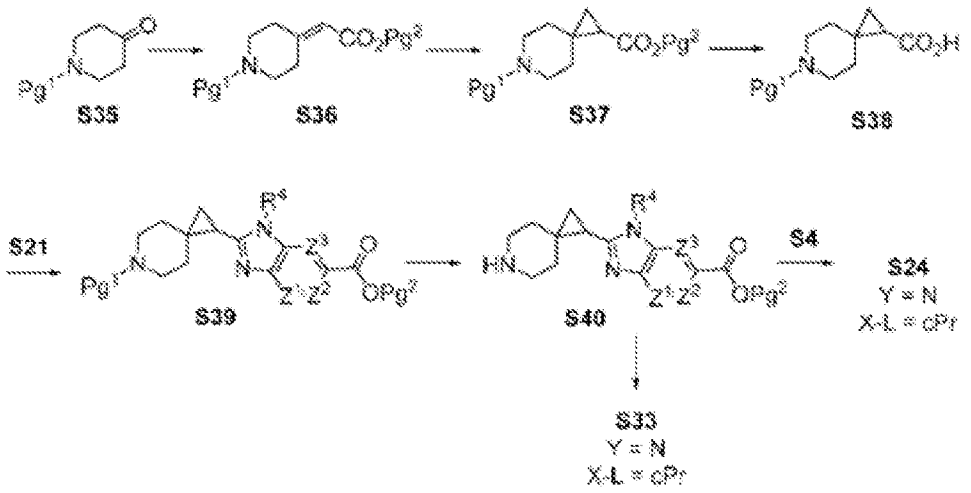

Compușii cu structura generală **S25** pot fi, de asemenea, pregătiți așa cum s-a discutat în Schema 9. Diolul **S9** poate fi protejat pentru a se obține **S29.** Gruparea trimetilsililetoximetil este o grupare protectoare preferată. Protecția diolului ca acetal corespunzător, de exemplu formaldehida acetal, este de asemenea preferată. Compusul **S29** poate fi apoi reacționat cu un acid boronic substituit sau un ester boronat (**S5**) și olefina apoi redusă cu metodele descrise în Schema 1 pentru a furniza compușii cu formula generală **S31** unde Y = CH. Alternativ, compusul **S29** poate fi cuplat cu piperazine cu structura generală **S12** folosind metodele descrise în Schema 3 pentru a furniza **S31** unde Y = N. Compușii cu structura generală **S31** pot fi deprotejați și apoi cuplați cu **S26** pentru a se obține compușii cu structura generală **S33** folosind metodele descrise în Schema 7. Alternativ, compușii cu structura generală **S33** pot fi pregătiți din **S32** prin conversia **S32** la derivatul corespondent al acidului N-acetic și condensările ulterioare cu diamina **S21** așa cum este descris în Schemele 4 și 6. Deprotejarea **S33** folosind metodele cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu poate furniza diolii cu structura generală **S34** care pot reacționa apoi cu alchine cu structura generală **S11** folosind metodele descrise în Schema 2 pentru a furniza **S23** sau **S24.** Alternativ, **S34** poate fi convertit în **S23** sau **S24** folosind aldehide, cetone sau derivații acestora, așa cum s-a discutat în Schema 2. Compușii cu structura generală **S23** sau **S24** pot fi apoi utilizați pentru a obține compușii cu structura **S25** prin metodele descrise în Schema 6.

**Schema 9**



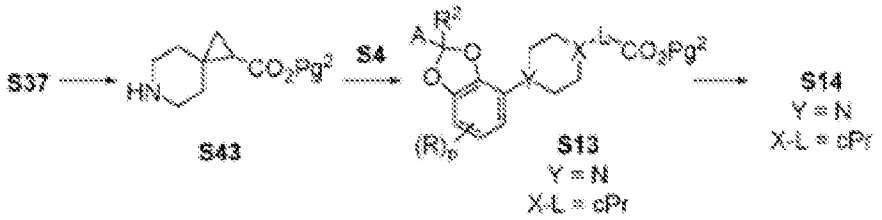

Compușii cu structura generală **S24** și **S33** în care Y = N și X-L = ciclopropil pot fi preparați așa cum s-a discutat în Schema 10. Piperidinona protejată **S35** poate fi omologată la esterul nesaturat **S36** folosind metode bine-cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu. De exemplu, olefinarea Horner-Wadsworth-Emmons a **S42** cu un fosfonat, cum ar fi (dietoxifosforil)acetat de etil, care a fost deprotonat cu o bază puternică, cum ar fi terț-butoxidul de litiu, sodiu sau potasiu, poate furniza **S36.** Reacția este de obicei condusă într-un solvent aprotic cum ar fi THF sau DME, la o temperatură în jur de 0 până la -50 °C. Conversia lui **S36** la derivatul ciclopropan **S37** poate fi realizată prin tratare cu ilură de sulfoxoniu derivată din iodură de trimetilsulfoxoniu și o bază, cum ar fi terț-butoxid de potasiu sau hidrură de sodiu. Deprotejarea **S37** și cuplarea ulterioară a acidului carboxilic rezultat **S38** cu **S21,** în care $X^4 = CO_2Pg^2$, folosind metodele descrise în Schema 6 pot furniza compușii cu formula generală **S39.** Deprotejarea **S39** și cuplarea cu **S4** folosind metodele descrise în Schema 3 pot da compușii cu structura generală **S24** unde Y = N și X-L este ciclopropil. Compușii cu structura generală **S24** pot fi apoi utilizați pentru a obține compușii cu structura **S25** prin metodele descrise în Schema 6. În mod alternativ, **S40** poate reacționa cu **S29** folosind metodele descrise în Schema 3 pentru a furniza S33 în care Y = N și X-L = ciclopropil. Compușii cu structura generală **S33** pot fi apoi utilizați pentru a obține compușii cu structura **S25** prin metodele descrise în Schemele 6 și 9.

**Schema 10**




Alternativ, compușii cu structura generală **S25** în care Y = N și X-L este ciclopropil pot fi preparați așa cum este descris în Schema 11. Îndepărtarea $Pg^1$ din **S37** furnizează derivatul de piperidină **S43.** Cuplarea **S43** cu **S4** într-o manieră similară cu cea descrisă în Schema 3 furnizează **S13** în care Y = N și X-L este ciclopropil. Deprotejarea poate furniza apoi compușii cu structura generală **S14** care pot fi apoi folosiți pentru prepararea **S25** așa cum este descris în Schema 6.

**Schema 11**




**EXEMPLE**

Următoarele exemple ilustrează sinteza compușilor nelimitativi conform prezentei invenții. Compușii suplimentari din domeniul de aplicare al acestei invenții pot fi preparați utilizând metodele ilustrate în aceste exemple, fie singuri, fie în combinație cu tehnici cunoscute în general în domeniu.

Experimentele au fost în general efectuate în atmosferă inertă (azot sau argon), în special în cazurile în care au fost folosiți reactivi sau intermediari sensibili la oxigen sau umiditate. Solvenții și reactivii comerciali au fost utilizați în general fără purificare suplimentară. S-au folosit solvenți anhidri acolo unde este cazul, în general produse AcroSeal® de la Acros Organics, Aldrich® Sure/Seal™ de la Sigma-Aldrich sau produse DriSolv® de la EMD Chemicals. În alte cazuri, solvenții comerciali au fost trecuți prin coloane pline cu site moleculare de 4Å, până când s-au atins următoarele standarde QC pentru apă: a) <100 ppm pentru diclormetan, toluen, *N*,*N*-dimetilformamidă și tetrahidrofuran; b) <180 ppm pentru metanol, etanol, 1,4-dioxan și diizopropilamină. Pentru reacții foarte sensibile, solvenții au fost tratați în continuare cu sodiu metalic, hidrură de calciu sau site moleculare și distilați chiar înainte de utilizare. Produsele au fost în general uscate sub vid înainte de a fi utilizate în reacții ulterioare sau supuse testării biologice. Datele de spectrometrie de masă sunt raportate fie din măsurători cu instrumente de cromatografie lichidă-spectrometrie de masă (LCMS), ionizare chimică la presiune atmosferică (APCI), fie cromatografie de gaze-spectrometrie de masă (GCMS). Simbolul + indică faptul că modelul izotopului de clor a fost observat în spectrul de masă.

Separările chirale au fost utilizate pentru a separa enantiomerii sau diastereomerii unor intermediari în timpul preparării compușilor conform invenției. Când s-a făcut separarea chirală, enantiomerii separați au fost desemnați ca ENT-1 sau ENT-2 (sau DIAST-1 sau DIAST-2), în funcție de ordinea lor de eluție. În unele variante de realizare, enantiomerii desemnați ca ENT-1 sau ENT-2 pot fi utilizați ca materii prime pentru a prepara alți enantiomeri sau diastereomeri. În astfel de situații, enantiomerii rezultați preparați sunt denumiți ca ENT-X1 și, respectiv, ENT-X2, în funcție de materiile prime; în mod similar, diastereomerii preparați sunt denumiți ca DIAST-X1 și, respectiv, DIAST-X2 (sau DIAST-în funcție de materiile prime. Nomenclatura DIAST-Y și DIAST-Z este utilizată în mod similar, în sintezele care utilizează intermediari multipli.

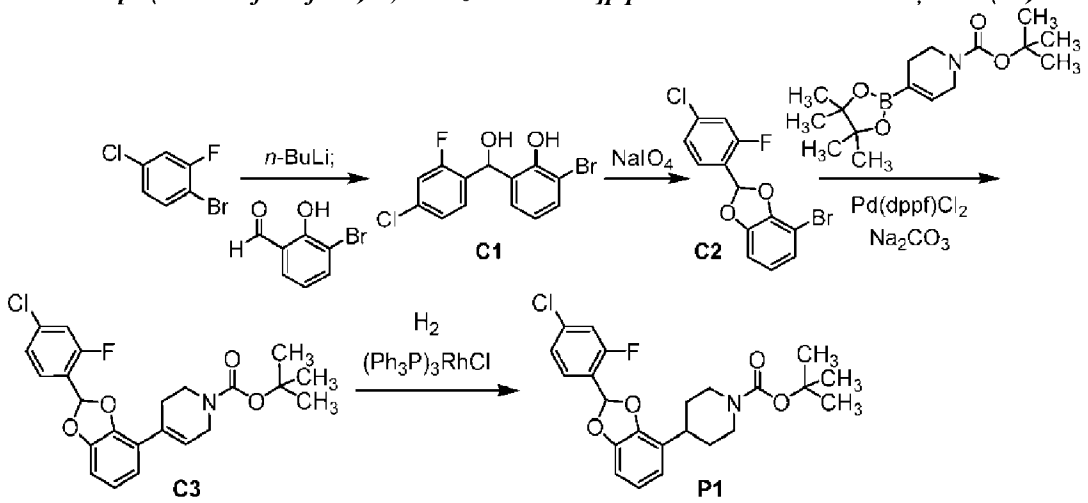
Pentru compușii cu doi centri chirali, stereoizomerii de la fiecare stereocentru au fost separați în momente diferite. Denumirea ENT-1 sau ENT-2 (sau DIAST-1 sau DIAST-2) a unui intermediar sau a unui exemplu se referă la ordinea de eluare pentru separarea făcută la acea etapă. Este recunoscut că atunci când stereoizomerii de la un centru chiral sunt separați într-un compus cu doi sau mai mulți centri, enantiomerii separați sunt diastereomeri unul față de celălalt. Cu titlu de exemplu, dar nu limitativ, Exemple **15** și **16** au doi centri chirali. Centrul chiral al fragmentului ciclopropil a fost separat când a fost separat intermediarul **C36** în ENT-1, dând intermediarul **P17,** și ENT-2, dând intermediarul **P18. P18** a fost folosit apoi la prepararea **C70,** care avea un stereoizomer îmbogățit la carbonul chiral ciclopropil și un amestec de stereoizomeri la carbonul dioxolan. **C70** a fost apoi separat în DIAST-Y1 la carbonul dioxolan, rezultând intermediarul **C71,** și DIAST-Y2 la carbonul dioxolan, rezultând intermediarul **C72,** unde acești intermediari sunt îmbogățiți într-un singur stereoizomer. **C71** a fost apoi utilizat pentru a prepara Exemplul 15, care este identificat prin denumire ca acidul 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro [2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X1, sare trifluoracetat [din **P18** prin intermediul **C71].** În aceste preparate, după ce un amestec este supus procedurilor de separare, centrul chiral este identificat cu „abs" în apropierea centrului respectiv, cu înțelegerea că enantiomerii separați pot să nu fie puri din punct de vedere enantiomeric. De obicei, enantiomerul îmbogățit la fiecare centru chiral este > 90% din materialul izolat. De preferință, enantiomerul îmbogățit la fiecare centru este >98% din amestec.

În unele exemple, rotația optică a unui enantiomer a fost măsurată folosind un polarimetru. Conform datelor sale de rotație observate (sau datelor sale specifice de rotație), un enantiomer cu o rotație în sensul acelor de ceasornic a fost desemnat ca enantiomer (+) și un enantiomer cu o rotație în sens invers acelor de ceasornic a fost desemnat ca enantiomer (-). Compușii racemici sunt indicați fie prin absența stereochimiei desenate sau descrise, fie prin prezența (+/-) adiacentă structurii; în acest ultim caz, stereochimia indicată reprezintă configurația relativă (mai degrabă decât absolută) a substituenților compusului.

Reacțiile care au avut loc prin intermediari detectabili au fost în general urmate de LCMS și au fost lăsate să treacă la conversia completă înainte de adăugarea reactivilor ulteriori. Pentru sintezele care fac referire la proceduri din alte Exemple sau Metode, condițiile de reacție (timpul de reacție și temperatura) pot varia. În general, reacțiile au fost urmate de cromatografie în strat subțire sau spectrometrie de masă și supuse procesării atunci când este cazul. Purificările pot varia între experimente: în general, solvenții și rapoartele solvenților utilizați pentru eluanți/gradienți au fost aleși pentru a oferi $R_f$s sau timpii de retenție adecvați. Toate materiile prime din aceste Preparate și Exemple sunt fie disponibile comercial, fie pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu sau așa cum este descris aici.

***Prepararea P1***

***4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilat de terț-butil (P1)***




***Etapa 1. Sinteza 2-brom-6-[(4-clor-2-fluorfenil)(hidroxi)metil]fenol (C1).***

Acest experiment a fost realizat în două loturi la aceeași scară. *n*-Butilitiu (soluție 2,5 M în hexani; 32,8 ml, 82,0 mmol) a fost adăugat lent la o soluție la -70 °C de 1-brom-4-clor-2-fluorbenzen (17,2 g, 82,1 mmol) în dietil eter (100 ml), în timp ce temperatura amestecului de reacție a fost menținută sub -60 °C. După ce amestecul de reacție a fost agitat la -70 °C timp de 20 de min, s-a adăugat încet o soluție de 3-brom-2-hidroxibenzaldehidă (5,5 g, 27 mmol) în dietil eter (100 ml), în timp ce temperatura de reacție a fost menținută sub -60 °C. După încă 1 oră de agitare la -70 °C, reacția a fost stinsă prin adăugarea de soluție apoasă de clorură de amoniu (50 ml) la -70 °C, iar amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 ml).

Cele două loturi au fost combinate în acest moment şi extrase cu acetat de etil (400 ml); stratul organic a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (200 ml), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat şi concentrat *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 7% acetat de etil în eter de petrol) a condus la **C1** ca un solid alb. Randament combinat: 15,7 g, 47,4 mmol, 88%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,44 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,15 (brdd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,02 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H).

***Etapa 2. Sinteza 4-brom-2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxolului (C2).***

La o soluţie de **C1** (15,7 g, 47,4 mmol) în metanol (450 ml) s-a adăugat o soluţie de periodat de sodiu (25,4 g, 119 mmol) în apă (105 ml), iar amestecul de reacţie a fost agitat la 30 °C timp de 16 h, după care s-a concentrat *in vacuo*. După ce reziduul a fost diluat cu diclormetan (500 ml), acesta a fost spălat cu apă (500 ml). Soluţia de diclormetan a fost apoi uscată pe sulfat de sodiu, filtrată şi concentrată *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (Eluent: eter de petrol) a furnizat **C2** ca un solid alb. Randament: 10,0 g, 30,3 mmol, 64%. Următoarele date $^1$H RMN au fost obţinute dintr-un experiment efectuat în acelaşi mod, dar la scară mai mică. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (br dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 1,1Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,9, 1,1Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H).

***Etapa 3. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilatului de* terţ*-butil (C3).***

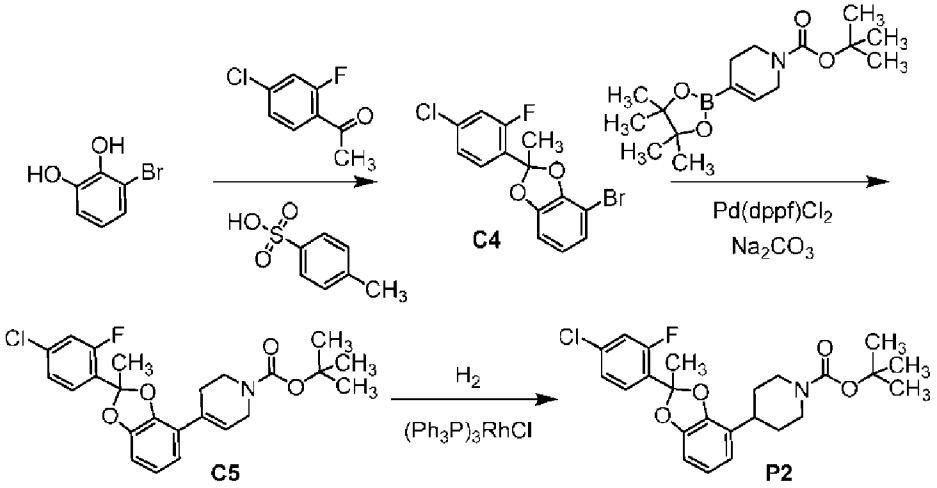
Un balon de reacţie care conţine o suspensie de **C2** (8,00 g, 24,3 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilat de *terţ*-butil (9,01 g, 29,1 mmoli), carbonat de sodiu (5,15 g, 48,6 mmoli) şi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclor-paladiu(II) [Pd(dppf)$Cl_2$; 888 mg, 1,21 mmol] în 1,4-dioxan (80 ml) şi apă (32 ml) au fost evacuate şi încărcate cu azot. Acest ciclu de evacuare a fost repetat de două ori şi apoi amestecul de reacţie a fost agitat la 90 °C timp de 16 h. După îndepărtarea solventului *in vacuo,* reziduul a fost împărţit între acetat de etil (200 ml) şi apă (200 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (100 ml), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat şi concentrat sub presiune redusă. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 4,3% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat produsul, care a fost combinat cu material dintr-o reacţie similară efectuată folosind **C2** (2,00 g, 6,07 mmol) pentru a obţine **C3** ca o gumă galben-deschis. Randament combinat: 10,3 g, 23,8 mmol, 78%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,53 (dd, *J* = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,81 - 6,76 (m, 1H), 6,34 - 6,28 (br m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,61 (br dd, *J* = 6, 5 Hz, 2H), 2,59 - 2,50 (br m, 2H), 1,48 (s, 9H).

***Etapa 4. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terţ-butil (P1).***

O soluţie de **C3** (10,3 g, 23,8 mmol) şi clorură de tris(trifenilfosfin)rodiu(I) (catalizator Wilkinson; 1,54 g, 1,66 mmol) în metanol (100 ml) a fost agitată la 50°C sub hidrogen (45 psi) timp de 18 h. Amestecul de reacţie a fost apoi filtrat printr-un strat de pământ de diatomee şi filtratul a fost concentrat sub presiune redusă şi supus cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 9% acetat de etil în eter de petrol). Materialul rezultat a fost combinat cu cel dintr-o reacţie similară efectuată folosind **C3** (1,67 g, 3,87 mmol) pentru a permite **P1** ca o gumă incoloră. Randament combinat: 10,3 g, 23,7 mmol, 86%. LCMS *m/z* 456,1+ [M+Na+]. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,52 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 4,35 - 4,10 (br m, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

***Prepararea P2***

***4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de* terţ*-butil (P2)***




***Etapa 1. Sinteza 4-brom-2-(4-clor-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxolului (C4).***

La o soluție de 3-brombenzen-1,2-diol (330 g, 1,75 mol) în toluen (1,5 l) s-au adăugat 1-(4-clor-2-fluorfenil)etanonă (316 g, 1,83 mol) și acid p-toluensulfonic (6,02 g, 35,0 mmol). Aparatul de reacție a fost echipat cu un sistem de captare Dean-Stark, și amestecul de reacție a fost încălzit la 140 °C timp de 60 h, după care soluția a fost concentrată *in vacuo* și purificată utilizând cromatografia pe silicagel (Eluent: eter de petrol); **C4** a fost obținut ca un amestec de ulei galben și solid. Randament: 158 g, 460 mmol, 26%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-*d*): δ 7,54 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,17 -7,10 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

***Etapa 2. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilatului de* terț*-butil (C5).***

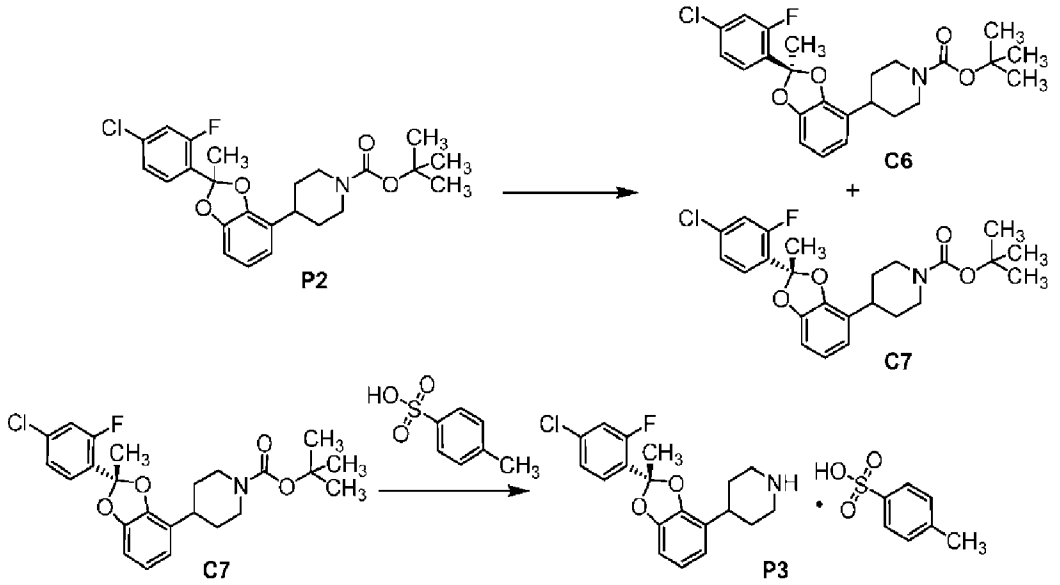
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilat de *terț*-butil (62 g, 200 mmol) și carbonat de sodiu (100 g, 940 mmol) s-au adăugat la o soluție de **C4** (58,0 g, 169 mmol) în 1,4-dioxan (600 ml). După adăugarea de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (6,0 g, 8,2 mmol), amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și agitat timp de 16 h. S-a adăugat apoi apă (500 ml) și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (2 x 500 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 9% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C5** ca un ulei galben. Randament: 56,0 g, 126 mmol, 75%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,50 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 6,74 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 5,4, 3,6 Hz, 1H), 6,39 - 6,33 (br m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 2,66 - 2,45 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H).

***Etapa 3. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terț-butil (P2).***

La o soluție de **C5** (56,0 g, 126 mmol) în metanol (200 ml) s-a adăugat clorură de tris(trifenilfosfină)rodiu(I) (catalizator Wilkinson; 8,10 g, 8,75 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C timp de 18 h sub hidrogen (45 psi). Apoi a fost răcit la 25 °C și filtrat prin pământ de diatomee. Filtratul a fost concentrat *in vacuo* și purificat de două ori utilizând cromatografie pe silicagel (Prima coloană - Gradient: 0% până la 9% acetat de etil în eter de petrol; A doua coloană - Gradient: 0% până la 2% acetat de etil în eter de petrol), obținând **P2** ca un solid galben. Randament: 37,0 g, 82,6 mmol, 66%. LCMS *m/z* 392,1+ [(M-2-metilprop-1-enă)+H]$^+$. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,51 (dd, *J* = 8,3, 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,13 (br m, 2H), 2,92 - 2,73 (m, 3H), 2,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,90 - 1,63 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

***Prepararea P3***

***4-[(2S)-2-(4-Clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidină, sare* p*-toluensulfonat (P3)***




***Etapa 1. Izolarea 4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terț-butil (C6) și a 4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terț-butil (C7).***

Separarea **P2** (75,2 g, 168 mmol) în enantiomerii săi componenți a fost efectuată prin SFC (cromatografie cu fluid supercritic)_[Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 µm; Faza mobilă: dioxid de carbon 4:1 /(2-propanol conținând 0,2% 1-aminopropan-2-ol)]. Primul compus care eluează a fost desemnat ca **C6,** iar al doilea enantiomer de eluare ca **C7.** Configurațiile absolute indicate au fost atribuite pe baza unei determinări a structurii cu raze X monocristaline efectuate pe **C8,** care a fost derivat din **C6** (vezi mai jos).

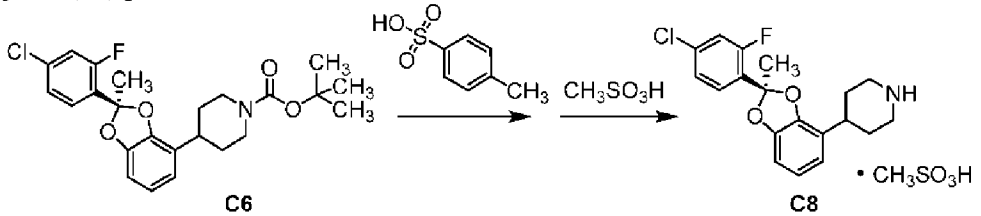
**C6** - Randament: 38,0 g, 84,8 mmol, 50%. Timp de retenție 3,64 min [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: 2-propanol conținând 0,2% 1-aminopropan-2-ol; Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 min; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bar].

**C7** - Randament: 36,8 g, 82,2 mmol, 49%. Timp de retenție 4,19 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **C6**).

***Etapa 2. Sinteza sării p-toluensulfonat de 4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-ilipiperidină (P3).***

O soluție de **C7** (1,62 g, 3,62 mmol) în acetat de etil (36 ml) a fost tratată cu acid p-toluensulfonic monohidrat (791 mg, 4,16 mmol) și încălzită la 45°C. După 23 h, amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și solidul a fost colectat prin filtrare. Acesta a fost clătit cu un amestec de acetat de etil și heptan (1:1,2 × 15 ml) pentru a permite **P3** ca un solid alb. Randament: 1,37 g, 2,63 mmol, 73%. LCMS *m/z* 348,1+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,53 (v br s, 1H), 8,29 (v br s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8, 1Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,11 - 2,93 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 4H).

***Conversia* C6 *la 4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il] piperidină, sare metansulfonat (C8) pentru determinarea stereochimiei absolute***




Acidul *p*-toluensulfonic (377 mg, 2,19 mmol) a fost adăugat la o soluție de **C6** (490 mg, 1,09 mmol) în acetat de etil (5,5 ml) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. După diluare cu acetat de etil suplimentar, amestecul de reacție a fost spălat succesiv cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, apă și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vacuo*. Randament: 375 mg, 1,08 mmol, 99%. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 7,59 (dd, *J* = 8,3. 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J*= 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (brdd, *J* = 8,4, 2,1Hz, 1H), 6,81 -6,75 (m,

1H), 6,74 - 6,67 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,02 (d, $J$ = 0,7 Hz, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 4H).

O soluție 0,1 M a acestei baze libere (4-[(2*R*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidină) în acetat de etil a fost preparată și supusă unui ecran cu sare. Numai formarea de sare metansulfonat este descrisă aici. Un amestec de acid metansulfonic (25 µL, 39 µmol) și soluția de substrat (0,1 M; 0,25 ml, 25 µmol) a fost agitat peste noapte. S-a adăugat apoi suficient metanol pentru a dizolva solidul prezent și s-a adăugat acetat de etil (3 ml). Soluția rezultată a fost lăsată să se evapore lent, fără agitare, pentru a se obține cristale de **C8**; unul dintre acestea a fost utilizat pentru determinarea structurii cu raze X a cristalului unic descrisă mai jos.

***Determinarea structurală cu raze X pe un singur cristal C8***

***Analiza cu raze X pe un singur cristal***

Colectarea datelor a fost efectuată pe un difractometru Bruker D8 Quest la temperatura camerei. Colectarea datelor a constat în scanări omega și phi.

Structura a fost rezolvată prin fază intrinsecă folosind suita de software SHELX în grupul spațial al clasei ortorombic $P2_12_12_1$. Structura a fost ulterior rafinată prin metoda celor mai mici pătrate cu matrice completă. Toți atomii non-hidrogen au fost găsiți și rafinați folosind parametrii de deplasare anizotropică.

Formarea sării de metansulfonat a fost confirmată prin transfer de protoni N1_H1X_O4.

Atomii de hidrogen localizați pe azot și oxigen au fost găsiți din harta diferențelor Fourier și rafinați cu distanțele restrânse. Atomii de hidrogen rămași au fost plasați în poziții calculate și au fost lăsați să călătorească pe atomii lor purtători. Rafinarea finală a inclus parametrii de deplasare izotropică pentru toți atomii de hidrogen.

Analiza structurii absolute folosind metode de probabilitate (Hooft, 2008) a fost efectuată folosind PLATON (Spek). Rezultatele indică faptul că structura absolută a fost corect atribuită; metoda calculează că probabilitatea ca structura să fie corectă este de 100%. Parametrul Hooft este raportat ca 0,02 cu un esd de 0,0012, și parametrul lui Parson este raportat ca 0,07 cu un esd de 0,009. Configurația absolută la C7 a fost confirmată ca (*R*).

Unitatea asimetrică este formată dintr-o moleculă a bazei libere protonate de **C8** și o moleculă de acid metansulfonic deprotonat. Indicele R final a fost de 4,6%. O ultimă diferență Fourier nu a dezvăluit nicio densitate de electroni lipsă sau greșită.

Informațiile pertinente privind cristalele, colectarea datelor și rafinarea informațiilor sunt rezumate în Tabelul A. Coordonatele atomice, lungimile legăturilor, unghiurile de legătură și parametrii de deplasare sunt listați în Tabelele B - D.

***Software și referințe***

**SHELXTL**, versiunea 5.1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler și J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.

**OLEX2,** O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard și H. Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver și A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabelul A. Datele cristalului și rafinarea structurii pentru **C8**.

| | | |
|---|---|---|
| Formulă empirică | $C_{20}H_{23}ClFNO_5S$ | |
| Greutate | 443,90 | |
| Temperatura | 296(2) K | |
| Lungime de undă | 1,54178 Å | |
| Sistem de cristal | Ortorombic | |
| Grup spațial | $P2_12_12_1$ | |
| Dimensiunile celulei unitare | a = 6,5348(5) Å | $\alpha$ = 90° |
| | $b$ = 9,3688(7) Å | $\beta$ = 90° |
| | $c$ = 35,214(3) Å | $\gamma$ = 90° |

| | | |
|---|---|---|
| Volum | 2155,9(3) Å$^3$ | |
| *Z* | 4 | |
| Densitate (calculată) | 1,368 Mg/m$^3$ | |
| Coeficient de absorbție | 2,823 mm$^{-1}$ | |
| *F*(000) | 928 | |
| Dimensiunea cristalului | 0,480 × 0,100 × 0,040 mm$^3$ | |
| Domeniul Theta pentru colectarea datelor | 2,509 până la 70,483° | |
| Intervalele de indexare | -7<=h<=7, -11<=*k*<=8, -42<=*l*<=42 | |
| Reflexii colectate | 16311 | |
| Reflexii independente | 4035 [$R_{int}$ = 0,0638] | |
| Completitudine la theta = 67,679° | 99,0% | |
| Corecția absorbției | Empiric | |
| Metoda de rafinare | Cele mai mici pătrate cu matrice completă pe $F^2$ | |
| Date/restricții/parametri | 4035 / 2 / 271 | |
| Grad de potrivire pe $F^2$ | 0,832 | |
| Indici finali *R* [$I>2\sigma(I)$] | *R*1 = 0,0463, *wR*2 = 0,1227 | |
| Indici *R* (toate datele) | *R*1 = 0,0507, *wR*2 = 0,1294 | |
| Parametru de structură absolut | -0,003(18) | |
| Coeficient de extincție | 0,0051(6) | |
| Cea mai mare diferență vârf și gol | 0,256 și -0,305 e.Å$^{-3}$ | |

Tabelul B. Coordonatele atomice (×10$^4$) și parametrii de deplasare izotropică echivalenți (Å$^2$×10$^3$) pentru **C8**. U(eq) este definit ca o treime din urma tensorului U$^{ij}$ ortogonalizat.

| | X | y | z | U(echivalent) |
|---|---|---|---|---|
| S(1) | 3842(2) | 9910(1) | 5317(1) | 57(1) |
| Cl(1) | -1625(2) | -718(1) | 6588(1) | 80(1) |
| O(1) | 6138(4) | 3727(3) | 6876(1) | 53(1) |
| F(1) | 639(5) | 3071(4) | 7503(1) | 89(1) |
| O(2) | 3445(4) | 5043(3) | 7117(1) | 57(1) |
| O(4) | 2909(6) | 11013(4) | 5082(1) | 78(1) |
| O(3) | 3708(7) | 10299(4) | 5708(1) | 83(1) |
| N(1) | 10461 (5) | 2909(4) | 5493(1) | 56(1) |
| C(9) | 5652(6) | 4826(4) | 6629(1) | 44(1) |
| C(1) | 3361(7) | 1662(4) | 6697(1) | 53(1) |
| C(6) | 2957(6) | 2523(4) | 7012(1) | 49(1) |
| C(10) | 4075(6) | 5613(4) | 6776(1) | 47(1) |

| | X | y | z | U(echivalent) |
|---|---|---|---|---|
| C(14) | 6628(6) | 5138(4) | 6294(1) | 47(1) |
| O(5) | 5833(7) | 9578(4) | 5179(1) | 96(1) |
| C(15) | 8265(6) | 4182(4) | 6130(1) | 49(1) |
| C(5) | 1105(7) | 2270(5) | 7190(1) | 59(1) |
| C(16) | 7309(6) | 3048(5) | 5874(1) | 54(1) |
| C(2) | 1971(7) | 670(4) | 6567(1) | 55(1) |
| C(4) | -286(7) | 1288(5) | 7080(1) | 64(1) |
| C(7) | 4448(6) | 3667(4) | 7142(1) | 52(1) |
| C(13) | 5876(8) | 6374(5) | 6113(1) | 60(1) |
| C(11) | 3359(7) | 6819(4) | 6602(1) | 57(1) |
| C(8) | 5296(8) | 3485(6) | 7537(1) | 64(1) |
| C(19) | 9905(7) | 4976(6) | 5902(1) | 67(1) |
| C(17) | 8902(7) | 2063(5) | 5702(1) | 59(1) |
| C(12) | 4316(8) | 7178(5) | 6263(1) | 65(1) |
| C(3) | 150(7) | 497(4) | 6756(1) | 56(1) |
| C(18) | 11476(7) | 3977(6) | 5738(1) | 73(1) |
| C(20) | 2328(14) | 8399(7) | 5260(2) | 117(3) |

Tabelul C. Lungimi de legături [Å] și unghiuri [°] pentru **C8**.

| | | | |
|---|---|---|---|
| S(1)-O(5) | 1,423(4) | C(4)-C(3) | 1,389(6) |
| S(1)-O(3) | 1,428(3) | C(4)-H(4) | 0,9300 |
| S(1)-O(4) | 1,458(3) | C(7)-C(8) | 1,506(6) |
| S(1)-C(20) | 1,738(6) | C(13)-C(12) | 1,373(7) |
| CI(1)-C(3) | 1,729(5) | C(13)-H(13) | 0,9300 |
| O(1)-C(9) | 1,385(4) | C(11)-C(12) | 1,388(7) |
| O(1)-C(7) | 1,449(4) | C(11)-H(11) | 0,9300 |
| F(1)-C(5) | 1,367(4) | C(8)-H(8A) | 0,9600 |
| O(2)-C(10) | 1,376(4) | C(8)-H(8B) | 0,9600 |
| O(2)-C(7) | 1,449(4) | C(8)-H(8C) | 0,9600 |
| N(1)-C(18) | 1,478(6) | C(19)-C(18) | 1,505(7) |
| N(1)-C(17) | 1,486(5) | C(19)-H(19A) | 0,9700 |
| N(1)-H(1X) | 0,99(2) | C(19)-H(19B) | 0,9700 |
| N(1)-H(1Y) | 0,97(2) | C(17)-H(17A) | 0,9700 |
| C(9)-C(10) | 1,369(5) | C(17)-H(17B) | 0,9700 |
| C(9)-C(14) | 1,375(5) | C(12)-H(12) | 0,9300 |
| C(1)-C(2) | 1,378(6) | C(18)-H(18A) | 0,9700 |
| C(1)-C(6) | 1,395(5) | C(18)-H(18B) | 0,9700 |
| C(1)-H(1) | 0,9300 | C(20)-H(20A) | 0,9600 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(6)-C(5) | 1,384(6) | C(20)-H(20B) | 0,9600 |
| C(6)-C(7) | 1,519(6) | C(20)-H(20C) | 0,9600 |
| C(10)-C(11) | 1,369(5) | | |
| C(14)-C(13) | 1,409(6) | O(5)-S(1)-O(3) | 116,2(3) |
| C(14)-C(15) | 1,509(5) | O(5)-S(1)-O(4) | 110,1(2) |
| C(15)-C(16) | 1,527(5) | O(3)-S(1)-O(4) | 109,9(2) |
| C(15)-C(19) | 1,531(6) | O(5)-S(1)-C(20) | 107,6(4) |
| C(15)-H(15) | 0,9800 | O(3)-S(1)-C(20) | 106,6(3) |
| C(5)-C(4) | 1,351 (7) | O(4)-S(1)-C(20) | 105,9(4) |
| C(16)-C(17) | 1,518(6) | C(9)-O(1)-C(7) | 105,0(3) |
| C(16)-H(16A) | 0,9700 | C(10)-O(2)-C(7) | 105,2(3) |
| C(16)-H(16B) | 0,9700 | C(18)-N(1)-C(17) | 112,3(3) |
| C(2)-C(3) | 1,372(6) | C(18)-N(1)-H(1X) | 107(3) |
| C(2)-H(2) | 0,9300 | C(17)-N(1)-H(1X) | 113(3) |
| C(18)-N(1)-H(1Y) | 113(3) | C(1)-C(2)-H(2) | 120,3 |
| C(17)-N(1)-H(1Y) | 103(3) | C(5)-C(4)-C(3) | 117,5(4) |
| H(1X)-N(1)-H(1Y) | 108(4) | C(5)-C(4)-H(4) | 121,2 |
| C(10)-C(9)-C(14) | 124,1(3) | C(3)-C(4)-H(4) | 121,2 |
| C(10)-C(9)-O(1) | 109,6(3) | O(1)-C(7)-O(2) | 105,7(3) |
| C(14)-C(9)-O(1) | 126,3(3) | O(1)-C(7)-C(8) | 108,7(3) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 121,9(4) | O(2)-C(7)-C(8) | 108,8(3) |
| C(2)-C(1)-H(1) | 119,0 | O(1)-C(7)-C(6) | 108,7(3) |
| C(6)-C(1)-H(1) | 119,0 | O(2)-C(7)-C(6) | 108,6(3) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 115,3(4) | C(8)-C(7)-C(6) | 115,8(3) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 123,0(3) | C(12)-C(13)-C(14) | 122,4(4) |
| C(1)-C(6)-C(7) | 121,7(4) | C(12)-C(13)-H(13) | 118,8 |
| C(9)-C(10)-C(11) | 122,1(4) | C(14)-C(13)-H(13) | 118,8 |
| C(9)-C(10)-O(2) | 110,3(3) | C(10)-C(11)-C(12) | 115,6(4) |
| C(11)-C(10)-O(2) | 127,5(4) | C(10)-C(11)-H(11) | 122,2 |
| C(9)-C(14)-C(13) | 113,6(4) | C(12)-C(11)-H(11) | 122,2 |
| C(9)-C(14)-C(15) | 122,1(3) | C(7)-C(8)-H(8A) | 109,5 |
| C(13)-C(14)-C(15) | 124,2(3) | C(7)-C(8)-H(8B) | 109,5 |
| C(14)-C(15)-C(16) | 110,4(3) | H(8A)-C(8)-H(8B) | 109,5 |
| C(14)-C(15)-C(19) | 114,1(3) | C(7)-C(8)-H(8C) | 109,5 |
| C(16)-C(15)-C(19) | 108,4(3) | H(8A)-C(8)-H(8C) | 109,5 |
| C(14)-C(15)-H(15) | 107,9 | H(8B)-C(8)-H(8C) | 109,5 |
| C(16)-C(15)-H(15) | 107,9 | C(18)-C(19)-C(15) | 112,2(4) |
| C(19)-C(15)-H(15) | 107,9 | C(18)-C(19)-H(19A) | 109,2 |
| C(4)-C(5)-F(1) | 117,2(4) | C(15)-C(19)-H(19A) | 109,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(4)-C(5)-C(6) | 125,0(4) | C(18)-C(19)-H(19B) | 109,2 |
| F(1)-C(5)-C(6) | 117,9(4) | C(15)-C(19)-H(19B) | 109,2 |
| C(17)-C(16)-C(15) | 112,2(3) | H(19A)-C(19)-H(19B) | 107,9 |
| C(17)-C(16)-H(16A) | 109,2 | N(1)-C(17)-C(16) | 110,1(3) |
| C(15)-C(16)-H(16A) | 109,2 | N(1)-C(17)-H(17A) | 109,6 |
| C(17)-C(16)-H(16B) | 109,2 | C(16)-C(17)-H(17A) | 109,6 |
| C(15)-C(16)-H(16B) | 109,2 | N(1)-C(17)-H(17B) | 109,6 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 107,9 | C(16)-C(17)-H(17B) | 109,6 |
| C(3)-C(2)-C(1) | 119,4(4) | H(17A)-C(17)-H(17B) | 108,2 |
| C(3)-C(2)-H(2) | 120,3 | C(13)-C(12)-C(11) | 122,1(4) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 120,3 | C(13)-C(12)-H(12) | 118,9 |
| | | C(11)-C(12)-H(12) | 118,9 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120,8(4) | H(18A)-C(18)-H(18B) | 108,2 |
| C(2)-C(3)-Cl(1) | 119,6(3) | S(1)-C(20)-H(20A) | 109,5 |
| C(4)-C(3)-Cl(1) | 119,6(3) | S(1)-C(20)-H(20B) | 109,5 |
| N(1)-C(18)-C(19) | 109,9(3) | H(20A)-C(20)-H(20B) | 109,5 |
| N(1)-C(18)-H(18A) | 109,7 | S(1)-C(20)-H(20C) | 109,5 |
| C(19)-C(18)-H(18A) | 109,7 | H(20A)-C(20)-H(20C) | 109,5 |
| N(1)-C(18)-H(18B) | 109,7 | H(20B)-C(20)-H(20C) | 109,5 |
| C(19)-C(18)-H(18B) | 109,7 | | |

Transformări de simetrie utilizate pentru a genera atomi echivalenți.

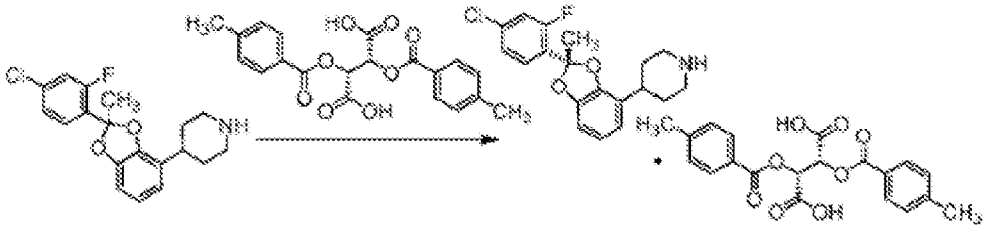
Tabelul D. Parametrii de deplasare anizotropică ($Å^2$ X $10^3$) pentru **C8.** Exponentul factorului de deplasare anizotrop ia forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

| | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| S(1) | 73(1) | 48(1) | 48(1) | -2(1) | 7(1) | -1(1) |
| Cl(1) | 81(1) | 78(1) | 81(1) | -8(1) | 1(1) | -8(1) |
| O(1) | 54(1) | 50(1) | 56(1) | 14(1) | 10(1) | 17(1) |
| F(1) | 83(2) | 103(2) | 79(2) | -40(2) | 38(2) | -6(2) |
| O(2) | 66(2) | 49(1) | 54(1) | 2(1) | 11(1) | 18(1) |
| O(4) | 87(2) | 84(2) | 64(2) | 19(2) | 17(2) | 21(2) |
| O(3) | 122(3) | 80(2) | 47(1) | -3(1) | 7(2) | -13(2) |
| N(1) | 47(2) | 73(2) | 48(2) | 7(2) | 3(1) | 11(2) |
| C(9) | 51(2) | 38(2) | 44(2) | 2(1) | -7(1) | 2(2) |
| C(1) | 63(2) | 46(2) | 50(2) | 5(2) | 21(2) | 13(2) |
| C(6) | 55(2) | 47(2) | 45(2) | 5(1) | 11(2) | 19(2) |
| C(10) | 55(2) | 39(2) | 46(2) | -5(1) | -4(2) | 6(2) |
| C(14) | 54(2) | 46(2) | 42(2) | 0(1) | -9(2) | -5(2) |
| O(5) | 88(2) | 88(3) | 113(3) | -24(2) | 13(2) | 21(2) |

| | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C(15) | 47(2) | 61(2) | 40(2) | 3(2) | -3(1) | -2(2) |
| C(5) | 60(2) | 62(2) | 54(2) | -6(2) | 19(2) | 13(2) |
| C(16) | 43(2) | 53(2) | 65(2) | -4(2) | 8(2) | -6(2) |
| C(2) | 72(3) | 49(2) | 45(2) | 2(2) | 16(2) | 14(2) |
| C(4) | 57(2) | 68(3) | 65(2) | -3(2) | 23(2) | 6(2) |
| C(7) | 54(2) | 50(2) | 51(2) | 7(2) | 12(2) | 16(2) |
| C(13) | 81(3) | 54(2) | 46(2) | 9(2) | -4(2) | 4(2) |
| C(11) | 70(3) | 46(2) | 54(2) | -8(2) | -14(2) | 17(2) |
| C(8) | 69(3) | 71(3) | 51(2) | 4(2) | 4(2) | 15(2) |
| C(19) | 54(2) | 78(3) | 70(3) | -13(2) | 2(2) | -25(2) |
| C(17) | 54(2) | 57(2) | 67(2) | -3(2) | 8(2) | 3(2) |
| C(12) | 96(3) | 43(2) | 56(2) | 5(2) | -14(2) | 13(2) |
| C(3) | 64(2) | 52(2) | 52(2) | 4(2) | 2(2) | 14(2) |
| C(18) | 43(2) | 103(4) | 73(3) | 7(3) | 3(2) | -18(2) |
| C(20) | 153(7) | 87(4) | 110(5) | -14(4) | -6(5) | -57(5) |

***Prepararea P3, sarea di-p-toluoil-L-tartrat***

***sare di-p-toluoil-L-tartrat de 4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidină (P3, sare di-p-toluoil-L-tartrat).***



C13, bază liberă

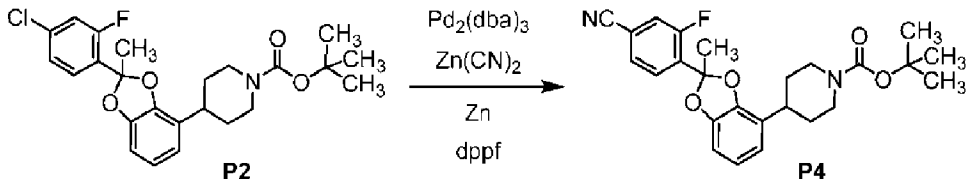
P3, sare di-p-toluoil-L-tartrat

O soluție de **C13, bază liberă** (519 mg, 1,49 mmol) și acid di-*p*-toluoil-L-tartric (278 mg, 0,719 mmol) în acetonitril (7,5 ml) a fost agitată la 50°C timp de 1,5 h. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei la 0,2 °C/minut. După 15 h la temperatura camerei, amestecul a fost încălzit la 65 °C și încărcat cu acetonitril (15 ml). Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei la 0,2 °C/min. După 15 h la temperatura camerei, amestecul a fost încălzit la 54 °C. După 3 h, solidul a fost colectat prin filtrare și uscat într-o etuvă cu vid la 35 °C sub azot, furnizând **P3, sare di-*p*-toluoil-L-tartrat** ca un solid alb (217 mg, 0,296 mmol, 20%, 82% ee).

O soluție de **P3, sare di-*p*-toluoil-L-tartrat** (217 mg, 0,296 mmol, 82% ee) în acetonitril (8,0 ml) la 50 °C a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei la 0,2 °C/minut. După 15 h, solidul a fost colectat prin filtrare și uscat într-un cuptor cu vid la 35 °C sub azot, oferind **P3, sarea di-*p*-toluoil-L-tartrat** ca un solid alb (190 mg, 0,259 mmol, 88%, 88% ee). LCMS m/z 348,1 ♦ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,9 - 8,5 (br s, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,69 (dd, *J* = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,37 - 3,28 (m, 2H, presupus; parțial ascuns de vârful apei), 3,05 - 2,89 (m, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 4H). Timp de retenție: Vârful 1 (4,97 min, minor) și Vârful 2 (5,31 min, Major) {Coloană: Chiralpak IC-U 3,0 X 50 mm, 1,6 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: 0,1% izopropilamină în metanol; Gradient: 10% B timp de 5,00 min, apoi 45% B timp de 0,6 min; Debit: 1,7 ml/min; Contrapresiune: 130 bar}.

***Prepararea P4***

***4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (P4)***

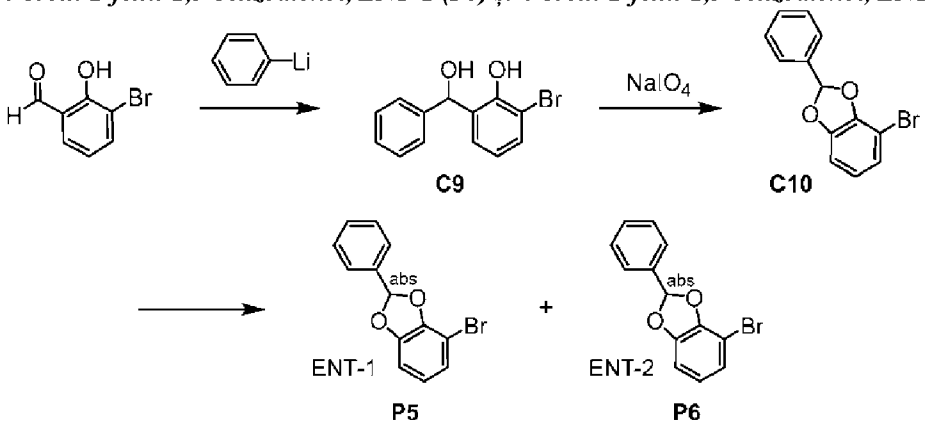



**P2** **P4**

O suspensie de **P2** (2,00 g, 4,46 mmol), cianură de zinc (734 mg, 6,25 mol), zinc (70,1 mg, 1,07 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (dppf; 198 mg, 0,357 mmol) si tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu (0) (164 mg, 0,179 mmol) în *N,N*-dimetilacetamidă (20 ml) a fost agitată la 120°C timp de 16 h, după care a fost filtrată. Filtratul a fost amestecat cu apă (50 ml) şi extras cu acetat de etil (3 x 50 ml); straturile organice combinate au fost apoi spălate secvenţial cu apă (30 ml) şi cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (20 ml) şi concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 30% acetat de etil în eter de petrol) a condus la un solid, care a fost tratat cu acetonitril (15 ml) şi apă (15 ml) şi supus liofilizării. A fost furnizat **P4** ca un solid galben deschis. Randament: 1,17 g, 2,67 mmol, 60%. LCMS *m/z* 461,3 $[M+Na^+]$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) 7,71 (dd, *J*= 7,7, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*= 10,0, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,14 (br m, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 1, 1Hz, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

***Preparările P5 şi P6***

***4-brom-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-1 (P5) şi 4-brom-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-2 (P6)***




**C9** **C10**

ENT-1 ENT-2

**P5** **P6**

***Etapa 1. Sinteza 2-brom-6-[hidroxi(fenil)metil]fenolului (C9).***

Fenilitiu (soluţie 1,9 M în 1-butoxibutan; 78,5 ml, 149 mmol) a fost adăugat lent la o soluţie de 3-brom-2-hidroxibenzaldehidă (10,0 g, 49,7 mmol) la -70 °C în tetrahidrofuran (70 ml), la o viteză care a menţinut temperatura de reacţie sub -60 °C. Suspensia rezultată a fost agitată la -70 °C timp de 1 h şi apoi lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte, după care a fost turnată într-o soluţie apoasă de clorură de amoniu la 0 °C (30 ml). Acest amestec a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (30 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C9** ca un solid galben. Randament: 6,11 g, 21,9 mmol, 44%. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,45 - 7,28 (m, 6H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,06 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 6,06 (br s, 1H), 2,89 (br s, 1H).

***Etapa 2. Sinteza 4-brom-2-fenil-1,3-benzodioxolului (C10).***

La o soluţie de **C9** (6,11 g, 21,9 mmol) în metanol (370 ml) s-a adăugat o soluţie de periodat de sodiu (11,7 g, 54,7 mmol) în apă (175 ml). Amestecul de reacţie a fost agitat la 30 °C timp de 40 h, după care cea mai mare parte a metanolului a fost îndepărtată prin concentrare *in vacuo*. Amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (5 x 100 ml) şi straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu soluţie apoasă de sulfit de sodiu (100 ml) şi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (100 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate sub presiune redusă. Cromatografia pe silicagel (Eluent: eter de petrol) a condus la **C10** ca un ulei incolor. Randament: 4,50 g, 16,2 mmol, 74%. LCMS *m/z* 278,5 (modelul izotopului de brom observat) $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,43

(m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H).

***Etapa 3. Izolarea 4-brom-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-1 (P5) și 4-brom-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-2 (P6).***

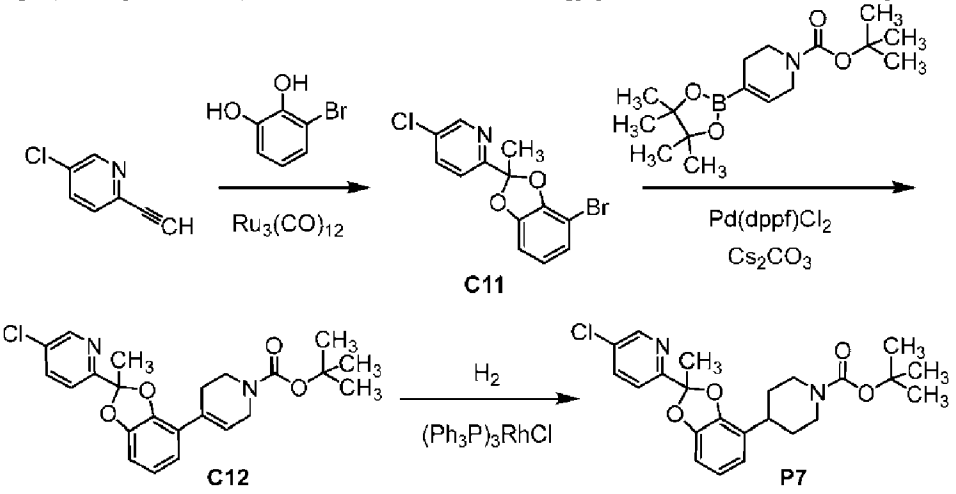
Enantiomerii cuprinzând **C10** (5,00 g, 18,0 mmol) au fost separați folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 µm; Faza mobilă: 3:1 dioxid de carbon /(metanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul enantiomer care a eluat a fost desemnat ca ENT-1 (**P5**), iar al doilea enantiomer care a eluat ca ENT-2 (**P6**); ambii au fost obținuți sub formă de uleiuri galbene.

**P5** Randament: 2,20 g, 7,94 mmol, 44%. LCMS *m/z* 277,0 (modelul izotopului de brom observat) $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H). Timp de retenție 3,28 min (Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 4,6 × 150 mm, 5 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: metanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B în 5,5 min; Debit: 2,5 ml/minut).

**P6** Randament: 2,00 g, 7,22 mmol, 40%. LCMS *m/z* 276,9 (modelul izotopului de brom observat) $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H). Timp de retenție 3,73 min (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **P5**).

***Prepararea P7***

***4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilat de terț-butil (P7)***




***Etapa 1. Sinteza 2-(4-brom-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-5-cloropiridinei (C11).***

Un amestec de 5-clor-2-etinilpiridină (1,80 g, 13,1 mmol), 3-bromobenzen-1,2-diol (2,47 g, 13,1 mmol) și triruteniu dodecacarbonil (167 mg, 0,261 mmol) în toluen (25 mmol) a fost degazat timp de 1 min și apoi încălzit la 100 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (30 ml) și filtrat printr-un strat de pământ de diatomee; filtratul a fost concentrat *in vacuo* și purificat folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 1% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C11** ca un ulei galben. Randament: 1,73 g, 5,30 mmol, 40%. LCMS *m/z* 325,6 (model izotop brom-clor observat) $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,63 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

***Etapa 2. Sinteza 4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilatului de terț-butil (C12).***

La o suspensie de **C11** (1,73 g, 5,30 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilat de terț-butil (1,64 g, 5,30 mmol) și carbonat de cesiu (5,18 g, 15,9 mmol) în 1,4-dioxan (35 ml) și apă (5 ml) s-a adăugat [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (388 mg, 0,530 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 4 h, după care a fost diluat cu acetat de etil (30 ml) și apă (5 ml). Stratul organic a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% acetat de etil în eter de petrol), rezultând **C12** ca o gumă galbenă. Randament: 1,85 g, 4,31 mmol, 81%. LCMS *m/z* 451,0♦ $[M+Na^+]$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ

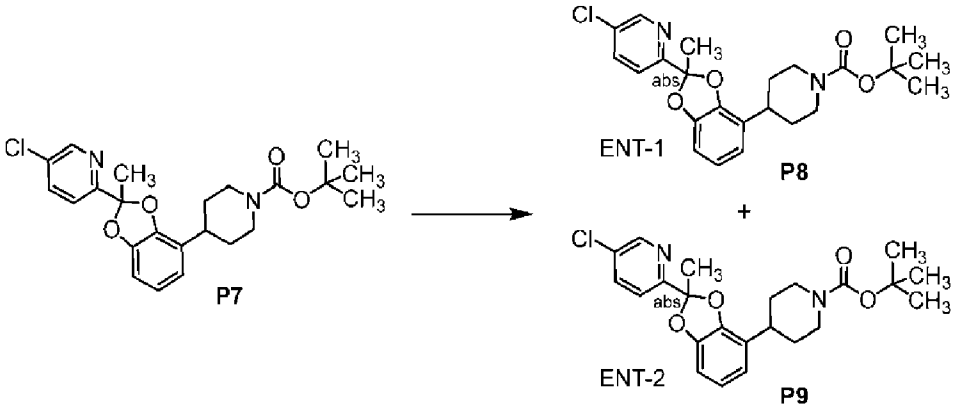
8,62 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 2H), 6,78 - 6,73 (m, 1H), 6,39 - 6,33 (br m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (br m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

***Etapa 3. Sinteza 4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terţ-butil (P7).***

O soluţie de **C12** (2,61 g, 6,08 mmol) şi clorură de tris(trifenilfosfin)rodiu(I) (catalizator Wilkinson; 563 mg, 0,608 mmol) în metanol (100 ml) a fost degazată sub vid şi apoi purjată cu hidrogen; acest ciclu de evacuare-purjare a fost efectuat în total de trei ori. Amestecul de reacţie a fost apoi agitat la 60°C sub hidrogen (50 psi) timp de 16 h, după care a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat *in vacuo,* şi reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 10% acetat de etil în eter de petrol); materialul rezultat a fost combinat cu material dintr-o hidrogenare similară efectuată pe **C12** (110 mg, 0,256 mmol) pentru a furniza **P7** ca o gumă galben-deschis. Randament combinat: 2,05 g, 4,76 mmol, 75%. LCMS *m/z* 431,3+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 7,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (brd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,12 (br m, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90 - 1,62 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

***Preparările P8 şi P9***

***4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil, ENT-1 (P8) şi 4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil, ENT-2 (P9)***



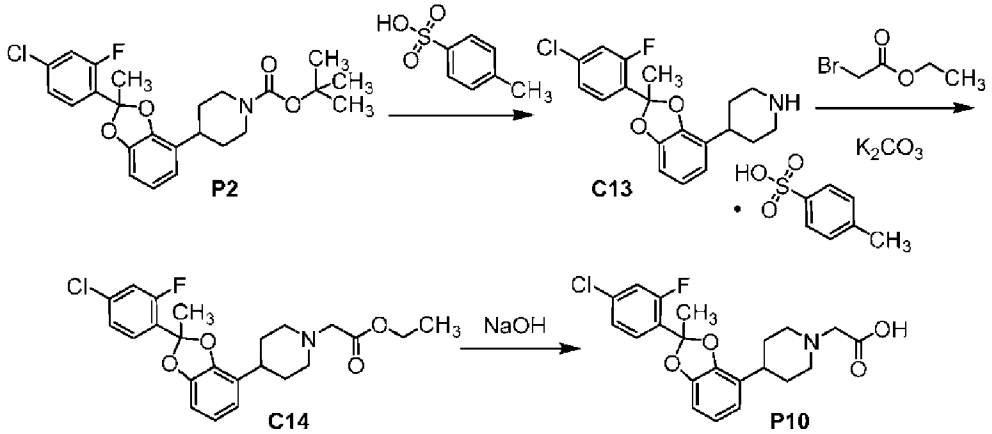

Separarea **P7** (500 mg, 1,16 mmol) în enantiomerii săi componenţi a fost efectuată utilizând SFC {Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 µm; Faza mobilă: 9:1 dioxid de carbon / [2-propanol care conţine 0,2% (7 M amoniac în metanol)]}. Primul enantiomer care a eluat a fost desemnat ca ENT-1 (**P8**) şi al doilea enantiomer care a eluat ca ENT-2 (**P9**).

**P8** Randament: 228 mg, 0,529 mmol, 46%. Timp de retenţie 4,00 min {Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: [2-propanol conţinând 0,2% (7 M amoniac în metanol)]; Gradient: 5% B timp de 1,00 min, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 min; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bar}.

**P9** Randament: 229 mg, 0,531 mmol, 46%. Timp de retenţie 4,50 min (Condiţii analitice identice cu cele utilizate pentru **P8**).

***Prepararea P10***

***acid {4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetic (P10)***




***Etapa 1. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidinei, sare de p-toluensulfonat (C13).***

O soluţie de **P2** (5,0 g, 11 mmol) şi acid p-toluensulfonic (4,81 g, 27,9 mmol) în acetat de etil (100 ml) s-au agitat la 60 °C timp de 2 h, după care s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obţine **C13** ca o gumă galbenă. Acest material a fost folosit direct în etapa următoare. LCMS m/z 347,9+ $[M+H]^+$.

***Etapa 2. Sinteza {4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetatului de etil (C14).***

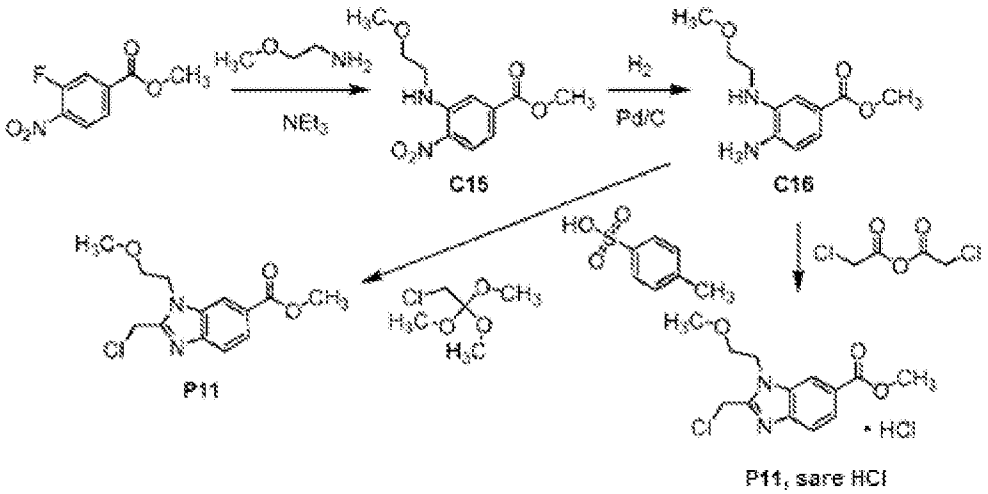
Carbonat de potasiu (7,71 g, 55,8 mmoli) şi bromacetat de etil (1,86 g, 11,2 mmoli) au fost adăugate la o soluţie de **C13** (din etapa anterioară; ≤11 mmol) în acetonitril (150 ml), iar amestecul de reacţie a fost agitat la 55 °C timp de 16 h. Apoi a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat *in vacuo* şi purificat folosind cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 30% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obţine **C14** ca o gumă galbenă. Prin analiza $^1$H RMN, acest material nu a fost complet purificat. Randament: 3,57 g, 8,23 mmol, 75% în 2 trepte. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-*d*), **C14** numai vârfurile: δ 7,52 (dd, *J* = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, componenta modelului ABC, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 4,21 (q, *J* = 7, 1Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,70 (tt, *J* = 12,1, 3,8 Hz, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 11,5, 11,5, 2,7 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,02 - 1,76 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7, 1Hz, 3H).

***Etapa 3. Sinteza acidului {4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetic (P10).***

O soluţie de **C14** (3,57 g, 8,23 mmol) şi soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (3 M; 13,7 ml, 41,1 mmol) într-un amestec de metanol (80 ml) şi tetrahidrofuran (40 ml) a fost agitată la 25 °C timp de 16 h. După îndepărtarea solvenţilor *in vacuo,* reziduul apos a fost acidulat la pH 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M şi apoi extras cu un amestec de diclormetan şi metanol (10:1, 2 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate sub presiune redusă pentru a furniza **P10** ca un solid galben. Randament: 2,95 g, 7,27 mmol, 88%. LCMS *m/z* 406,2+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 7,61 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 8,4, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (br m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 3H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 2,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

***Prepararea P11***

***2-(clormetil)-1-(2-metoxietil)- 1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil (P11)***




***Etapa 1. Sinteza 3-[(2-metoxietil)amino]-4-nitrobenzoatului de metil (C15).***

La o soluţie incoloră de 3-fluor-4-nitrobenzoat de metil (50 g, 250 mmol) în tetrahidrofuran (400 ml) s-a adăugat trietilamină (40,7 g, 402 mmol, 55,8 ml) urmată de adăugarea de 2-metoxietanamină (30,2 g, 402 mmol) în tetrahidrofuran (100 ml), în picături, la temperatura camerei. Soluţia galbenă rezultată a fost agitată la 55°C timp de 18 h. Soluţia a fost răcită la temperatura camerei şi concentrată sub presiune redusă pentru a îndepărta tetrahidrofuranul. Solidul galben rezultat a fost dizolvat în acetat de etil (800 ml) şi spălat cu soluţie apoasă saturată de clorură de amoniu (250 ml). Faza apoasă a fost separată şi extrasă cu acetat de etil (200 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (3 x 250 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate sub presiune redusă pentru a se obţine **C15** (60.2 g, 94%) sub formă de solid galben. $^1$H RMN (600 MHz, cloroform-d) δ 8,23 (d, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 3H); LCMS *m/z* 255,4 $[M+H]^+$.

***Etapa 2. Sinteza 4-amino-3-[(2-metoxietil)amino]benzoatului de metil (C16).***

La o soluţie de **C15** (30 g, 118 mmol) în metanol (500 ml) s-a adăugat Pd/C (10 g, 94 mmol). Această reacţie a fost agitată la temperatura camerei la o presiune de 15 psi hidrogen timp de 18 h. Suspensia neagră a fost filtrată prin pământ de diatomee şi turta de filtrare a fost spălată cu metanol (500 ml). Filtratele combinate au fost concentrate *in vacuo* pentru a se obţine **C16** (26,5 g, cantitativ) sub formă de ulei brun, care s-a solidificat în repaus. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (br s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (t, 2H); LCMS *m/z* 224,7 $[L+H]^+$.

***Etapa 3. Sinteza 2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)- 1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (P11).***

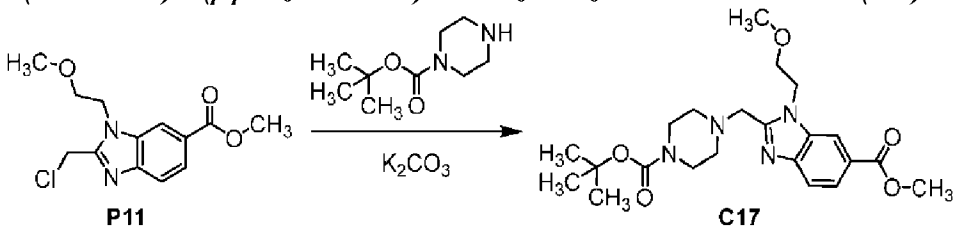
La o soluţie de **C16** (5,00 g, 22,3 mmol) în tetrahidrofuran (100 ml) s-a adăugat 2-clor-1,1,1-trimetoxietan (3,31 ml, 24,6 mmol), urmat de acid *p*-toluensulfonic monohidrat (84,8 mg, 0,446 mmol). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 45°C timp de 5 h, după care a fost concentrat *in vacuo;* uleiul rezidual a fost dizolvat în acetat de etil (10 ml) şi încălzit până s-a format o soluţie. Aceasta a fost agitată încet în timp ce s-a răcit la temperatura camerei peste noapte. Precipitatul a fost colectat prin filtrare şi spălat cu heptan pentru a se obţine **P11** ca un solid gri. Randament: 5,73 g, 20,3 mmol, 91%. $^1$H RMN (600 MHz, cloroform-d) δ 8,12 (br s, 1H), 8,01 (br d, $J$ = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,52 (t, $J$ = 5,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (t, $J$ = 5,1 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H).

***Etapa 4. Sinteza 2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, sare clorhidrat (P11, sare HCl).***

O soluţie de **C16** (5,0 g, 24 mmol) în 1,4-dioxan (100 ml) s-a încălzit la 100 °C, s-a adăugat o soluţie de anhidridă cloracetică (4,1 g, 24,5 mmol) în 1,4-dioxan (60 ml) prin pâlnie de alimentare timp de 10 h, şi amestecul de reacţie a fost agitat încă 12 h la 100°C. În ziua următoare, reacţia a fost răcită la temperatura camerei şi 1,4-dioxanul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Amestecul de reacţie brut a fost dizolvat în acetat de etil şi spălat cu soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul de acetat de etil a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu şi filtrat. O soluţie de acid clorhidric 4 M în 1,4-dioxan (1,1 echiv.) a fost adăugată la soluţia de acetat de etil sub agitare constantă. Sarea clorhidrat a **P11** a precipitat ca un solid galben pal. Suspensia a fost agitată timp de 1 h şi sarea clorhidrat a **P11** a fost apoi colectată prin filtrare pentru a se obţine un solid galben (6,1 g, 86%). $^1$H RMN (600 MHz, $CD_3OD$) δ 8,64 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,84 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (t, 2H) ), 3,31 (s, 3H). LCMS *m/z* 283,2 $[L+H]^+$.

***Prepararea P12***

***1-(2-metoxietil)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil (P12)***




***Etapa 1. Sinteza 2-{[4-(terţ-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C17).***

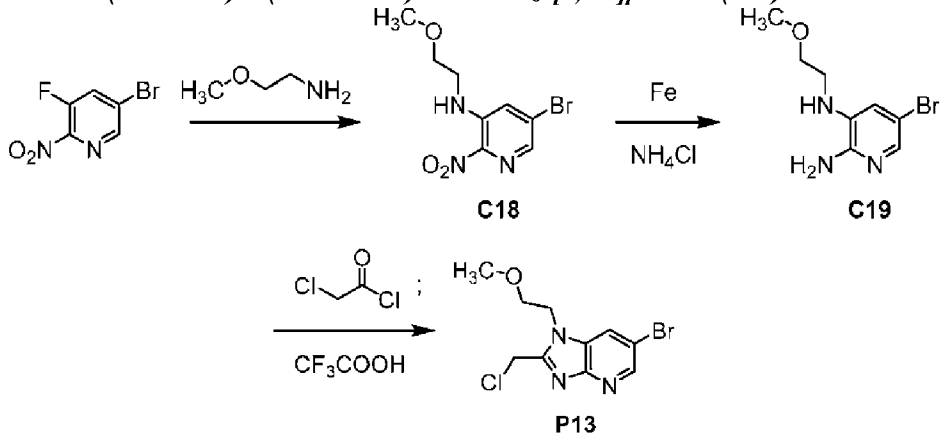
Compusul **P11** (1,59 g, 5,62 mmol) s-a adăugat la un amestec de 15 °C de piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (1,00 g, 5,37 mmol) şi carbonat de potasiu (2,97 g, 21,5 mmol) în acetonitril (15 ml) şi amestecul de reacţie s-a agitat la 55°C timp de 12 h. Apoi a fost combinat cu o reacţie similară efectuată folosind **P11** şi piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (200 mg, 1,07 mmol) şi amestecul a fost filtrat. După ce filtratul a fost concentrat *in vacuo,* reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 60% acetat de etil în eter de petrol) pentru a furniza **C17** ca un solid galben pal. Randament combinat: 2,30 g, 5,32 mmol, 83%. LCMS *m/z* 433,0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,12 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,46 - 3,37 (br m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,54 - 2,44 (brm, 4H), 1,45 (s, 9H).

***Etapa 2. Sinteza 1-(2-metoxietil)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (P12).***

La o soluţie de **C17** (2,30 g, 5,32 mmol) în diclormetan (80 ml) s-a adăugat o soluţie de acid clorhidric în acetat de etil (20 ml). Amestecul de reacţie a fost agitat la 20°C timp de 2 h, după care a fost concentrat *in vacuo.* Reziduul a fost diluat cu apă (20 ml), ajustat la un pH de 9 până la 10 prin adăugare de soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu şi extras cu un amestec de acetat de etil şi metanol (10:1, 15 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo* pentru a se obţine **P12** ca un solid galben pal. Randament: 1,68 g, 5,05 mmol, 95%. LCMS *m/z* 332.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,13 (br s, 1H), 7,96 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,50 (br m, 4H).

***Prepararea P13***

***6-brom-2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridină (P13)***




***Etapa 1. Sinteza 5-bromo-N-(2-metoxietil)-2-nitropiridin-3-aminei (C18).***

O soluție de 5-brom-3-fluor-2-nitropiridină (400 mg, 1,81 mmol) și 2-metoxietanamină (408 mg, 5,43 mmol) în tetrahidrofuran (10 ml) a fost agitată la 25 °C timp de 2 h, după care a fost diluată cu acetat de etil (100 ml) și spălată cu apă (50 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat pentru a se obține **C18** ca un solid galben. Randament: 430 mg, 1,56 mmol, 86%.

***Etapa 2. Sinteza 5-bromo-N$^3$-(2-metoxietil)piridin-2,3-diaminei (C19).***

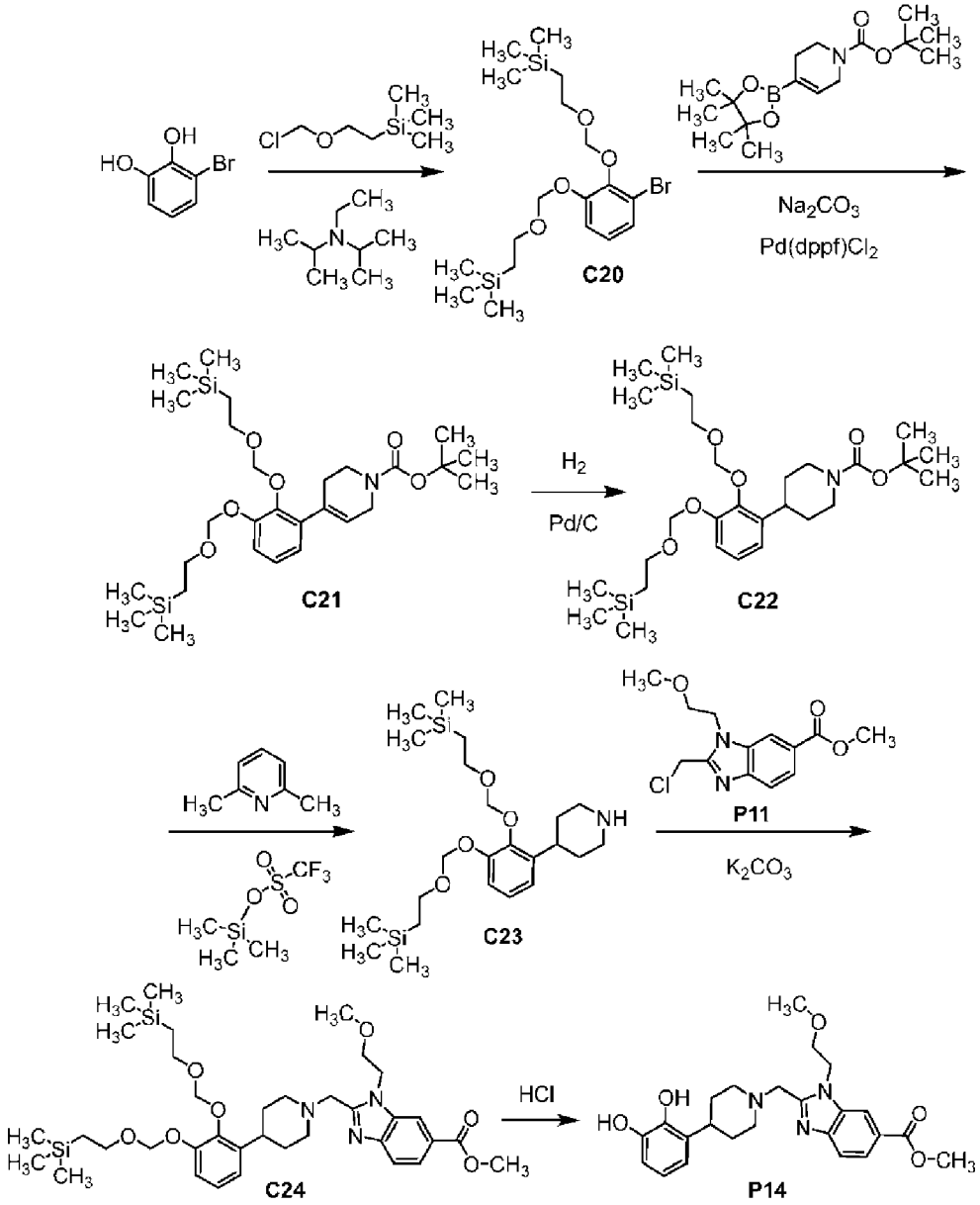
O soluție de **C18** (430 mg, 1,56 mmol), clorură de amoniu (833 mg, 15,6 mmol) și pulbere de fier (870 mg, 15,6 mmol) într-un amestec de metanol (10 ml) și apă (2 ml) a fost agitată la 80 °C timp de 30 min. Suspensia rezultată a fost turnată în apă (50 ml) și extrasă cu acetat de etil (2 x 50 ml); straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate pentru a se obține **C19** ca un solid brun. Randament: 350 mg, 1,42 mmol, 91%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,63 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (br s, 2H), 3,65 (dd, *J* = 5,6, 4,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (br t, *J* = 5 Hz, 2H).

***Etapa 3. Sinteza 6-bromo-2-(clormetil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridinei (P13).***

O soluție de **C19** (400 mg, 1,63 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) a fost tratată cu clorură de cloracetil (0,284 ml, 3,57 mmol) și agitată la temperatura camerei până când analiza LCMS a indicat conversia completă a **C19** la amida intermediară. După îndepărtarea 1,4-dioxanului *in vacuo,* reziduul a fost dizolvat în acid trifluoracetic (8 ml) și încălzit la 80°C timp de 18 h, după care amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Uleiul rezultat a fost dizolvat în acetat de etil (50 ml) și neutralizat prin adăugare de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (20 ml) și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vacuo.* Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 80% acetat de etil în heptan) a condus la **P13** ca solid. Randament: 176 mg, 0,578 mmol, 35%. LCMS *m/z* 306,1 (model izotop brom-clor observat) $[M+H]^+$. $^1$H RMN (600 MHz, cloroform-d) δ 8,58 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H).

***Prepararea P14***

***2-{[4-(2,3-dihidroxifenil)piperidin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil (P14)***




***Etapa 1. Sinteza [(3-bromobenzen-1,2-diil)bis(oximetandiiloxietan-2,1-diil)]bis(trimetilsilan) (C20).***

Această reacție a fost efectuată în două șarje de scară identică. S-a adăugat prin picurare *N,N*-diizopropiletilamină (37,8 ml, 217 mmol) la o soluție de 3-bromobenzen-1,2-diol (10,0 g, 52,9 mmol) în tetrahidrofuran (300 ml). După ce amestecul a fost agitat timp de 10 min la 20 °C, s-a adăugat [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silan (19,2 ml, 108 mmol) prin picurare timp de 5 min, iar agitarea a fost continuată timp de 16 h la temperatura camerei (18 °C). S-a adăugat din nou *N,N*-diizopropiletilamină (27,6 ml, 158 mmol), urmată de adăugarea în picături de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silan (14,0 ml, 79,1 mmol) la temperatura camerei (18°C). După încă 2,5 h la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *in vacuo*. În acest moment, produsele brute din cele două șarje au fost combinate și purificate folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 7% acetat de etil în eter de petrol), pentru a permite **C20** ca un ulei incolor. Analiza $^1$H RMN a arătat că acest material nu a fost complet pur. Randament combinat: 22,9 g, 50,9 mmol, 48%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d), **C20** numai vârfurile: δ 7,19 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,2. 8,2 Hz, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 4H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 1,00 - 0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H).

***Etapa 2. Sinteza 4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilatului de* terț*-butil (C21).***

Un vas de reacție care conține o suspensie de **C20** (6,11 g, 13,6 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilat de *terț*-butil (5,04 g, 16,3 mmol), soluție

apoasă de carbonat de sodiu (1 M; 40,8 ml, 40,8 mmol) şi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (497 mg, 0,679 mmol) în 1,4-dioxan (100 ml) a fost evacuat şi încărcat cu azot. Acest ciclu de evacuare a fost repetat de două ori şi apoi amestecul de reacţie a fost agitat la 85 °C timp de 16 h, după care amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (40 ml) şi extras cu acetat de etil (3 x 150 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. Purificare prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 8% metanol în diclormetan) a furnizat **C21** ca un ulei galben. Randament: 5,47 g, 9,91 mmol, 73%. $^1$H RMN (600 MHz, cloroform-d) δ 7,10 (brd, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 6,81 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (br s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,03 (br s, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 4H), 3,59 (br s, 2H), 2,52 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,01 - 0,89 (m, 4H), 0,01 (s, 9H), 0,01 (s, 9H).

***Etapa 3. Sinteza 4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)piperidin-1-carboxilatului de terţ-butil (C22).***

O soluţie de **C21** (12,5 g, 22,6 mmol) în metanol (300 ml) a fost tratată cu paladiu 10% pe cărbune (2,94 g, 2,76 mmol) şi hidrogenată timp de 16 h la 40 psi şi 25 °C. Analiza LCMS în acest moment a indicat conversia la produsul: LCMS *m/z* 576,0 [M+Na$^+$]. După ce amestecul de reacţie a fost filtrat şi turta de filtrare a fost spălată cu metanol (2 x 100 ml), filtratele combinate au fost concentrate *in vacuo* pentru a se obţine **C22** ca un ulei incolor. Randament: 11,2 g, 20,1 mmol, 89%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,38 - 4,10 (br m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,22 (tt, *J*= 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,79 (brdd, *J* = 12,8, 12,8 Hz, 2H), 1,78 (br d, *J* = 13 Hz, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,04 - 0,91 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), 0,00 (s, 9H).

***Etapa 4. Sinteza 4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)piperidinei (C23).***

La o soluţie la temperatura camerei (15 °C) de **C22** (7,23 g, 13,0 mmoli) în diclormetan (90 ml) s-a adăugat 2,6-dimetilpiridină (2,39 g, 22,3 mmoli), urmată de adăugarea în picături de trifluormetansulfonat de trimetilsilil (3,80 g, 17,1 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 15°C timp de 16 h, după care s-au adăugat suplimentar 2,6-dimetilpiridină (909 mg, 8,48 mmoli) şi trifluormetansulfonat de trimetilsilil (1,45 g, 6,52 mmoli). După agitarea la temperatura camerei (15 °C) timp de încă 5 h, analiza LCMS a amestecului de reacţie a indicat prezenţa produsului: LCMS *m/z* 454,1 [M+H]$^+$. Amestecul de reacţie a fost concentrat *in vacuo,* iar reziduul a fost spălat secvenţial cu soluţie apoasă de clorură de amoniu (3 x 100 ml) şi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (100 ml), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat şi concentrat sub presiune redusă pentru a obţine **C23** sub formă de ulei maro (6,6 g). Acest material a fost folosit direct în etapa următoare.

***Etapa 5. Sinteza 2-{[4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)piperidin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C24).***

La o soluţie de **C23** (din etapa anterioară; 6,6 g, ≤13 mmol) în acetonitril (150 ml) s-au adăugat **P11** (3,08 g, 10,9 mmoli), urmat de carbonat de potasiu (10,1 g, 73,1 mmoli), iar amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei (15°C) timp de 16 h. Analiza LCMS în acest moment a indicat prezenţa produsului: LCMS *m/z* 700.2 [M+H]$^+$. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat *in vacuo;* purificare prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 34% până la 56% acetat de etil în eter de petrol) a oferit **C24** ca un ulei galben. Randament: 5,4 g, 7,7 mmol, 59% în 2 etape. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 - 3,83 (m, 4H), 3,80 - 3,72 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,99 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,81 (br d, jumătate din cvartetul AB, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,04 - 0,91 (m, 4H), 0,05 (s, 9H), -0,01 (s, 9H).

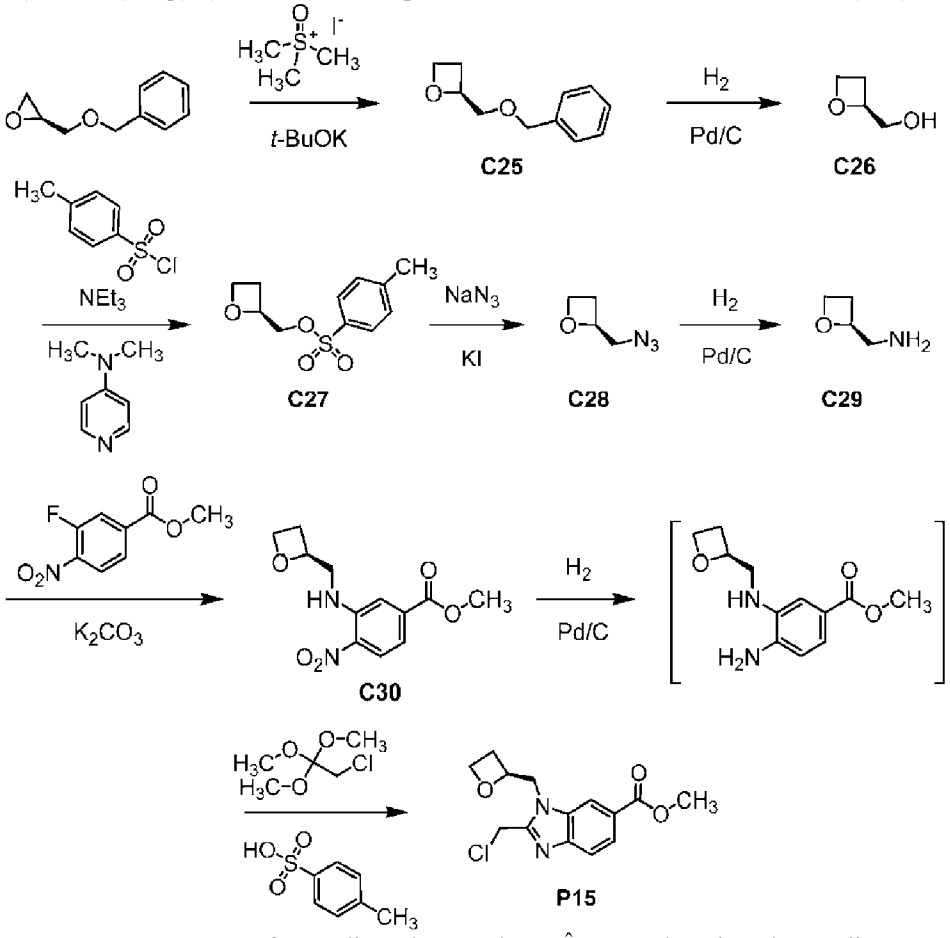
***Etapa 6. Sinteza 2-{[4-(2,3-dihidroxifenil)piperidin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (P14).***

O soluţie de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4M; 96 ml, 384 mmol) a fost adăugată la o soluţie la temperatura camerei (18 °C) de **C24** (6,40 g, 9,14 mmol) în 1,4-dioxan (120 ml). După terminarea adăugării, amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei (18 °C) timp de 16 h, combinat cu o reacţie similară efectuată folosind **C24** (1,00 g, 1,43 mmol) şi concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost tratat cu un amestec de diclormetan şi metanol (20:1, 150 ml) şi agitat la temperatura camerei (18°C) timp de 1 h, după care solidul (4,85 g) a fost colectat prin filtrare. Acest material a fost tratat cu apă (100 ml) şi amestecul a fost ajustat la un pH de 7 până la 8 prin adăugare de soluţie apoasă de bicarbonat de sodiu, agitat la temperatura camerei (18°C) timp de 30 de min şi filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu apă (2 x 20 ml), apoi amestecată cu metanol (100 ml) şi concentrată *in vacuo*. Materialul rezultat a fost tratat cu eter de petrol (100 ml) şi agitat la temperatura camerei (18 °C) timp de 30 min. După filtrare, turta de filtrare a fost amestecată cu toluen (30 ml) şi concentrată *in vacuo* pentru a se obţine **P14** ca un solid gri. Randament combinat: 2,92 g, 6,64 mmol, 63%. LCMS *m/z* 440,1 [M+H]$^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,64 - 6,51 (m, 3H), 4,63 (t, *J* =

5,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,97 - 2,78 (m, 3H), 2,18 (br dd, *J* = 11, 11Hz, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 2H).

***Prepararea P15***

***2-(clormetil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil (P15)***




Toată această secvență a fost realizată la scară largă. În general, înainte de reacții, precum și după adăugarea de reactivi, reactoarele au fost evacuate la -0,08 până la -0,05 MPa și apoi umplute cu azot la presiune normală. Acest proces a fost în general repetat de 3 ori și apoi a fost evaluat conținutul de oxigen pentru a se asigura că acesta este ≤1,0%. Pentru procesele de extracție și spălare a straturilor organice, amestecurile au fost în general agitate timp de 15 până la 60 de min și apoi lăsate să se stabilizeze timp de 15 până la 60 de minute înainte de separarea straturilor.

***Etapa 1. Sinteza (2S)-2-[(benziloxi)metil]oxetanului (C25).***

Această reacție a fost efectuată în trei șarje de aproximativ aceeași cantitate. Un reactor căptușit cu sticlă de 2000 l a fost încărcat cu 2-metilpropan-2-ol (774,7 kg). S-a adăugat terț-butoxid de potasiu (157,3 kg, 1402 mol) printr-o pâlnie de alimentare pentru solide și amestecul a fost agitat timp de 30 min. Iodură de trimetilsulfoxoniu (308,2 kg, 1400 mol) a fost apoi adăugată în același mod, iar amestecul de reacție a fost încălzit la 55 °C până la 65 °C timp de 2 până la 3 h, după care s-a adăugat (2S)-2-[(benziloxi)metil] oxiran (92,1 kg, 561 mol) cu o viteză de 5 până la 20 kg/h. După ce amestecul de reacție a fost menținut la 55 °C până la 65 °C timp de 25 h, acesta a fost răcit la 25 °C până la 35 °C și filtrat prin pământ de diatomee (18,4 kg). Turta de filtrare a fost clătită cu terț-butil metil eter (3 × 340 kg) și filtratele combinate au fost transferate într-un reactor de 5000 l, tratate cu apă purificată (921 kg) și agitate timp de 15 până la 30 de min la 15 °C la 30 °C. Stratul organic a fost apoi spălat de două ori folosind o soluție de clorură de sodiu (230,4 kg) în apă purificată (920,5 kg) și concentrat sub presiune redusă (≤ -0,08 MPa) la ≤45 °C. S-a adăugat *n*-heptan (187 kg) și amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă (≤ -0,08 MPa) la ≤45 °C; faza organică a fost purificată utilizând cromatografie pe silicagel (280 kg), cu clorură de sodiu (18,5 kg) deasupra coloanei. Materialul brut a fost încărcat pe coloană utilizând n-heptan (513 kg) și apoi eluat cu un amestec de n-heptan (688,7 kg) și acetat de etil (64,4 kg). Cele trei șarje au fost combinate, furnizând **C25** sub formă de ulei galben deschis pur de 85% (189,7 kg, 906 mmol, 54%). $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d), **C25** numai vârfuri: δ 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 4,98 (dddd, *J* = 8,1, 6,7,

4,9, 3,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,55 (m, 4H), 3,67 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,53 (m, 2H).

***Etapa 2. Sinteza (2S)-oxetan-2-ilmetanolului (C26).***

10% paladiu pe cărbune (30,7 kg) au fost adăugate printr-o pâlnie de alimentare la o soluție la 10 °C până la 30 °C cu **C25** de puritate 85% (din etapa anterioară; 185,3 kg, 884,8 mol) în tetrahidrofuran (1270 kg) într-un reactor de autoclavă din oțel inoxidabil de 3000 l. Pâlnia de alimentare a fost clătită cu apă purificată și tetrahidrofuran (143 kg) și clătirile au fost adăugate la amestecul de reacție. După ce conținutul reactorului a fost purjat cu azot, ele au fost purjate în mod similar cu hidrogen, crescând presiunea la 0,3 până la 0,5 MPa și apoi aerisind la 0,05 MPa. Această purjare cu hidrogen a fost repetată de 5 ori, după care presiunea hidrogenului a fost crescută la 0,3 până la 0,4 MPa. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 35 °C până la 45 °C. După 13 h, timp în care presiunea hidrogenului a fost menținută la 0,3 până la 0,5 MPa, amestecul a fost evacuat la 0,05 MPa și purjat de cinci ori cu azot, prin creșterea presiunii la 0,15 până la 0,2 MPa și apoi ventilare la 0,05 MPa. După ce amestecul a fost răcit la 10 °C până la 25 °C, a fost filtrat și reactorul a fost clătit cu tetrahidrofuran (2 x 321 kg). Turta de filtrare a fost înmuiată de două ori cu această soluție de clătire și apoi filtrată; concentrația la presiune redusă (≤ -0,06 MPa) a fost efectuată la ≤40 °C, furnizând **C26** (62,2 kg, 706 mol, 80%) în tetrahidrofuran (251 kg).

***Etapa 3. Sinteza 4-metilbenzensulfonatului de (2S)-oxetan-2-ilmetil (C27).***

S-a adăugat 4-(dimetilamino)piridină (17,5 kg, 143 mol) la o soluție la 10 °C până la 25 °C de **C26** (din etapa anterioară; 62,2 kg, 706 mol) în tetrahidrofuran (251 kg) și trietilamină (92,7 kg, 916 mol) în diclormetan (1240 kg). După 30 min, s-a adăugat clorură de p-toluensulfonil (174,8 kg, 916,9 moli) în porții la intervale de 20 până la 40 min și amestecul de reacție a fost agitat la 15 °C până la 25 °C timp de 16 h și 20 min. S-a adăugat apă purificată (190 kg); după agitare, stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (preparată folosind 53,8 kg de bicarbonat de sodiu și 622 kg apă purificată), apoi s-a spălat cu soluție apoasă de clorură de amoniu (preparată folosind 230 kg de clorură de amoniu și 624 kg de apă purificată). După o spălare finală cu apă purificată (311 kg), stratul organic a fost filtrat printr-un filtru Nutsche din oțel inoxidabil care a fost preîncărcat cu silicagel (60,2 kg). Turta de filtrare a fost înmuiată cu diclormetan (311 kg) timp de 20 min și apoi filtrată; filtratele combinate au fost concentrate la presiune redusă (≤ -0,05 MPa) și ≤40 °C până când au rămas 330 până la 400 l. S-a adăugat apoi tetrahidrofuran (311 kg), la 15 °C până la 30 °C, și amestecul a fost concentrat în același mod, până la un volum final de 330 până la 400 l. Adăugarea și concentrarea de tetrahidrofuran au fost repetate din nou la un volum de 330 până la 400 l, furnizând o soluție galben deschis de **C27** (167,6 kg, 692 mmol, 98%) în tetrahidrofuran (251,8 kg). $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d), **C27** numai vârfuri: δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8, 1Hz, 2H), 4,91 (ddt, *J* = 8,0, 6,7, 3,9 Hz, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H).

***Etapa 4. Sinteza (2S)-2-(azidometil)oxetanului (C28).***

*N*,*N*-Dimetilformamidă (473 kg), azidă de sodiu (34,7 kg, 534 mol) și iodură de potasiu (5,2 kg, 31 mol) au fost combinate într-un reactor de 3000 l cu căptușeală de sticlă la 10 °C până la 25 °C. După adăugarea de **C27** (83,5 kg, 344,6 mol) în tetrahidrofuran (125,4 kg), amestecul de reacție a fost încălzit la 55 °C până la 65 °C timp de 17 h și 40 min, după care a fost răcit la 25 °C până la 35 °C și a fost barbotat azot din supapa de jos timp de 15 min. S-au adăugat apoi *țert*-butil metil eter (623 kg) și apă purificată (840 kg) și stratul apos rezultat a fost extras de două ori cu terț-butil metil eter (312 kg și 294 kg). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă purificată (2 × 419 kg) menținând în același timp temperatura la 10 °C până la 25 °C, rezultând **C28** (31,2 kg, 276 mol, 80%) într-o soluție a stratului organic de mai sus (1236,8 kg).

***Etapa 5. Sinteza 1-[(2S)-oxetan-2-il]metanaminei (C29).***

10% paladiu pe cărbune (3,7 kg) au fost adăugate printr-o pâlnie de alimentare la o soluție la 10 °C până la 30 °C de **C28** [din etapa anterioară; 1264 kg (31,1 kg de **C28,** 275 mol)] în tetrahidrofuran (328 kg) într-un reactor tip autoclavă din oțel inoxidabil de 3000 l. Pâlnia de alimentare a fost clătită cu tetrahidrofuran (32 kg) și clătirea a fost adăugată la amestecul de reacție. După ce conținutul reactorului a fost purjat cu azot, a urmat o purjare similară cu hidrogen, crescând presiunea la 0,05 până la 0,15 MPa și apoi aerisind la 0,03 până la 0,04 MPa. Această purjare cu hidrogen a fost repetată de 5 ori, după care presiunea hidrogenului a fost crescută la 0,05 până la 0,07 MPa. Temperatura de reacție a fost crescută la 25 °C până la 33 °C și presiunea hidrogenului a fost menținută la 0,05 până la 0,15 MPa timp de 22 de h, în timp ce se schimbă hidrogenul la fiecare 3 până la 5 h. Amestecul a fost apoi purjat de cinci ori cu azot, prin creșterea presiunii la 0,15 până la 0,2 MPa și apoi prin ventilare la 0,05 MPa. După filtrare, s-a folosit tetrahidrofuran (92 kg și 93 kg) pentru a spăla reactorul și apoi a fost înmuiată turta de filtrare. Filtratele combinate au fost concentrate la presiune redusă (≤ -0,07 MPa) și ≤45 °C, rezultând **C29** (18,0 kg, 207 mol, 75%) în tetrahidrofuran (57,8 kg). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), **C29** numai vârfuri: δ 4,62 (ddt, *J* = 7,6,

6,6, 5,1Hz, 1H), 4,49 (ddd, *J* = 8,6, 7,3, 5,6 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,39 (m, 1H).

***Etapa 6. Sinteza 4-nitro-3-{[(2S)-oxetan-2-ilmetil]amino}benzoatului de metil (C30).***

Carbonatul de potasiu (58,1 kg, 420 mol) a fost adăugat la o soluţie de 3-fluor-4-nitrobenzoat de metil (54,8 kg, 275 mol) în tetrahidrofuran (148 kg) într-un reactor de 100 l cu căptuşeală de sticlă şi amestecul a fost agitat timp de 10 min. O soluţie de **C29** (29,3 kg, 336 mol) în tetrahidrofuran (212,9 kg) a fost adăugată şi amestecul de reacţie a fost agitat la 20 °C până la 30 °C timp de 12 h, după care a fost adăugat acetat de etil (151 kg) şi amestecul a fost filtrat prin silicagel (29 kg). Turta de filtrare a fost clătită cu acetat de etil (150 kg şi 151 kg) şi filtratele combinate au fost concentrate la presiune redusă (≤ -0,08 MPa) şi ≤45 °C la un volum de 222 până la 281 l. După ce amestecul a fost răcit la 10 °C până la 30 °C, s-a adăugat n-heptan (189 kg), s-a agitat timp de 20 min şi amestecul s-a concentrat la presiune redusă (≤ -0,08 MPa) şi ≤ 45 °C până la un volum de 222 l. A fost adăugat n-heptan (181 kg) din nou în amestec la o viteză de referinţă de 100 până la 300 kg/oră şi agitarea a fost continuată timp de 20 de min. Amestecul a fost prelevat până când tetrahidrofuranul rezidual a fost ≤5% şi acetatul de etil rezidual a fost de 10% până la 13%. Amestecul a fost încălzit la 40 °C până la 45 °C şi agitat timp de 1 h, după care a fost răcit la 15 °C până la 25 °C la o viteză de 5 °C până la 10 °C pe oră şi apoi a fost agitat la 15 °C până la 25 °C timp de 1 h. Filtrarea folosind o centrifugă din oţel inoxidabil a furnizat o turtă de filtrare, care a fost clătită cu un amestec de acetat de etil (5,0 kg) şi n-heptan (34 kg) şi apoi agitată cu tetrahidrofuran (724 kg) la 10 °C până la 30 °C timp de 15 min; filtrarea a furnizat un solid galben compus în mare parte din **C30** (57,3 kg, 210 mol, 76%). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 8,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 4,99 (dddd, *J* = 7,7, 6,7, 5,3, 4,1 Hz, 1H), 4,55 (ddd, *J* = 8,6, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 4,43 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 2,67 (dddd, *J* = 11,1, 8,6, 7,7, 6,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 1H).

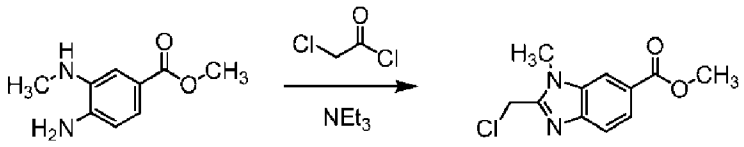
***Etapa 7. Sinteza 2-(clorometil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (P15).***

O soluţie de **C30** (din etapa anterioară; 51,8 kg, 190 mol) în tetrahidrofuran (678 kg), într-un reactor tip autoclavă de 3000 l, a fost tratată cu 10% paladiu pe cărbune (5,2 kg) la 10 °C până la 30 °C. Conducta de alimentare a fost clătită cu tetrahidrofuran (46 kg) şi clătirea a fost adăugată la amestecul de reacţie. După ce conţinutul reactorului a fost purjat cu azot, a urmat purjare în mod similar cu hidrogen, crescând presiunea la 0,1 până la 0,2 MPa şi apoi aerisind la 0,02 până la 0,05 MPa. Această purjare cu hidrogen a fost repetată de 5 ori, după care presiunea hidrogenului a fost crescută la 0,1 până la 0,25 MPa. Amestecul de reacţie a fost agitat la 20°C până la 30°C şi la fiecare 2 până la 3 h, amestecul a fost purjat cu azot de trei ori şi apoi purjat cu hidrogen de cinci ori; după fiecare schimb final de hidrogen, presiunea hidrogenului a fost crescută la 0,1 până la 0,25 MPa. După un timp total de reacţie de 11,25 h, amestecul de reacţie a fost evacuat la presiune normală şi a fost purjat de cinci ori cu azot, prin creşterea presiunii la 0,15 până la 0,2 MPa şi apoi ventilat la 0,05 MPa. Acesta a fost apoi filtrat şi turta de filtrare a fost clătită de două ori cu tetrahidrofuran (64 kg şi 63 kg); clătirea combinată şi filtratul au fost concentrate sub presiune redusă (≤ -0,08 MPa) şi ≤40 °C la un volum de 128 până la 160 l. S-a adăugat tetrahidrofuran (169 kg) şi amestecul a fost din nou concentrat la un volum de 128 până la 160 l; acest procedeu a fost repetat de 4 ori în total, obţinându-se o soluţie de intermediar 4-amino-3-{[(2S)-oxetan-2-ilmetil]amino}benzoat de metil.

La această soluţie s-a adăugat tetrahidrofuran (150 kg), urmat de 2-clor-1,1,1-trimetoxietan (35,1 kg, 227 moli) şi acid p-toluensulfonic monohidrat (1,8 kg, 9,5 moli). După ce amestecul de reacţie a fost agitat timp de 25 de min, a fost încălzit la 40 °C până la 45 °C timp de 5 h, după care a fost concentrat sub presiune redusă la un volum de 135 până la 181 l. 2-Propanol (142 kg) s-a adăugat şi amestecul s-a concentrat din nou la un volum de 135 până la 181 l, după care s-au adăugat 2-propanol (36,5 kg) şi apă purificată (90 kg) şi s-a continuat agitarea până s-a obţinut o soluţie. Aceasta a fost filtrată cu un filtru de lichid în linie şi apoi tratat cu apă purificată (447 kg) la o rată de referinţă de 150 până la 400 kg/oră la 20 °C până la 40 °C. După ce amestecul a fost răcit la 20 °C până la 30 °C, a fost agitat timp de 2 h şi solidul a fost colectat prin filtrare cu o centrifugă. Turta de filtrare a fost clătită cu o soluţie de 2-propanol (20,5 kg) şi apă purificată (154 kg); după uscare, **P15** a fost obţinut ca un solid alb (32,1 kg, 109 mol, 57%). $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,14 - 8,11 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 4,53 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 15,7, 2,7 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H).

***Prepararea P16***

***2-(clormetil)-1-metil- 1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil (P16)***

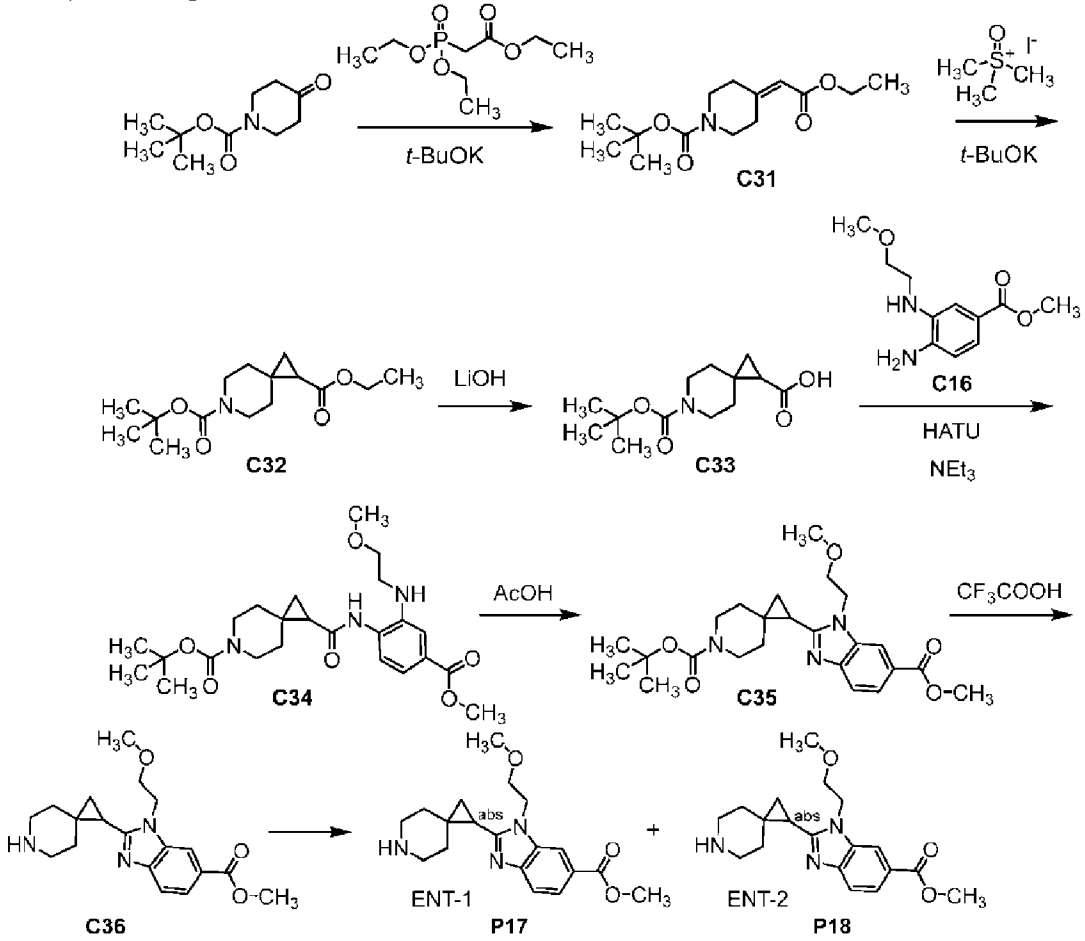



**P16**

4-amino-3-(metilamino)benzoatul de metil (206 mg, 1,14 mmol) a fost dizolvat în 1,4-dioxan (11,5 ml) şi tratat cu clorură de cloracetil (109 µL, 1,37 mmol). Amestecul a fost agitat la 100°C timp de 3 h şi răcit la temperatura camerei. S-au adăugat trietilamină (0,8 ml, 7 mmol) şi heptan (10 ml) şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă şi materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eluent: 40% acetat de etil în heptan) pentru a se obţine 120 mg de **P16** (44%). $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); LCMS *m/z* 239.1 $[M+H]^+$.

***Preparările P17 şi P18***

***2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)- 1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil, ENT-1 (P17) şi 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil, ENT-2 (P18)***




***Etapa 1. Sinteza 4-(2-etoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilatului de terţ-butil (C31).***

O soluţie de terţ-butoxid de potasiu (65,9 g, 587 mmol) în tetrahidrofuran (500 ml) a fost adăugată la o soluţie la 0 °C de (dietoxifosforil)acetat de etil (132 g, 589 mmol) în tetrahidrofuran (500 ml) şi suspensia rezultată a fost agitată la 0 °C timp de 1 h, după care a fost răcită la -50 °C. O soluţie de 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (90,0 g, 452 mmoli) în tetrahidrofuran (1,5 L) a fost adăugată prin picurare la -50 °C şi amestecul de reacţie a fost ulterior lăsat să se încălzească lent la 20 °C şi apoi agitat timp de 16 h la 20 °C. După adăugarea de apă (1 l), amestecul a fost concentrat *in vacuo* pentru a elimina tetrahidrofuranul. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x 800 ml), iar straturile organice combinate

au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (500 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate sub presiune redusă. Materialul rezultat a fost spălat de mai multe ori cu eter de petrol (200 ml) pentru a se obţine **C31** ca un solid alb. Randament: 95,0 g, 353 mmol, 78%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 5,71 (s, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 4H), 2,94 (br t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,28 (br t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

***Etapa 2. Sinteza 1-etil 6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-terţ-butil (C32).***

La o soluţie de iodură de trimetilsulfoxoniu (140 g, 636 mmol) în dimetil sulfoxid (800 ml) s-a adăugat terţ-butoxid de potasiu (71,2 g, 634 mmol) într-o singură porţie la 20°C. După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 20°C timp de 1,5 h, s-a adăugat o soluţie de **C31** (95,0 g, 353 mmol) în dimetil sulfoxid (800 ml) prin picurare, iar agitarea a fost continuată la 20°C timp de 16 h. S-a adăugat apoi soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (2,0 l); amestecul rezultat a fost neutralizat prin adăugare de clorură de amoniu şi extras cu acetat de etil (3,0 l). Straturile organice combinate au fost spălate secvenţial cu apă (2 x 1,0 l) şi cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (2,0 l), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (Eluent: 10:1 eter de petrol/acetat de etil) a condus la **C32** ca un ulei galben. Analiza $^1$H RMN a indicat faptul că era prezent material alifatic străin. Randament: 80 g, 280 mmol, 79%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d), **C32** numai vârfuri: δ 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,55 - 3,39 (m, 3H), 3,27 (ddd, *J* = 13,0, 7,0, 4,5 Hz, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,56 (dd, *J* = 8,0, 5,5 Hz, 1H, presupus; parţial ascuns de vârful apei), 1,47 (s, 9H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (dd, *J* = 5,0, 5,0 Hz, 1H), 0,93 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H).

***Etapa 3. Sinteza acidului 6-(terţ-butoxicarbonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (C33).***

La un amestec de **C32** (80 g, 280 mmol) în tetrahidrofuran (500 ml) şi apă (500 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (37,4 g, 891 mmol) într-o porţie. Amestecul de reacţie a fost agitat la 25 °C timp de 16 h, după care a fost diluat cu apă (600 ml) şi spălat cu acetat de etil (3 x 300 ml). Straturile organice au fost aruncate şi stratul apos a fost acidulat la pH 3 până la 4 prin adăugarea de acid clorhidric 6 M. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 600 ml) şi straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. Se asigură triturarea reziduului cu eter de petrol (300 ml) rezultând **C33** ca un solid alb. Randament: 42,0 g, 164 mmol, 59%. LCMS *m/z* 278,2 [M+Na$^+$]. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,15 - 12,03 (br s, 1H), 3,43 - 3,25 (m, 3H, presupus; parţial ascuns de vârful apei), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,52 (dd, *J* = 7,5, 5,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H).

***Etapa 4. Sinteza 1-({4-(metoxicarbonil)-2-[(2-metoxietil)amino]fenil)carbamoil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilatului de terţ-butil (C34).***

O soluţie de **C33** (570 mg, 2,23 mmol), **C16** (500 mg, 2,23 mmol) şi O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-hexafluorofosfat de tetrametiluroniu (HATU; 1,27 g, 3,34 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 ml) a fost agitată la 30°C timp de 30 min, după care a fost adăugată trietilamină (902 mg, 8,91 mmol) şi agitarea a fost continuată la 30°C timp de 16 h. Amestecul de reacţie a fost apoi turnat în apă (60 ml) şi extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (3 x 50 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Eluent: 1:1 eter de petrol/acetat de etil) a condus la **C34** sub formă de ulei brun, care a fost luat direct în etapa următoare.

***Etapa 5. Sinteza 2-[6-(terţ-butoxicarbonil)-6-azaspiro[2,5]oct-1-il]-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C35).***

O soluţie de **C34** (din etapa anterioară, ≤2,23 mmol) în acid acetic (15 ml) s-a agitat la 50 °C timp de 16 h, după care s-a concentrat *in vacuo* pentru a furniza **C35** ca un ulei brun. Acest material a fost folosit direct în etapa următoare. LCMS *m/z* 444,1 [M+H]$^+$.

***Etapa 6. Sinteza 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C36).***

S-a adăugat acid trifluoracetic (5 ml) la o soluţie de **C35** (din etapa anterioară; ≤2,23 mmol) în diclormetan (10 ml), iar amestecul de reacţie a fost agitat la 25 °C timp de 2 h. După îndepărtarea solvenţilor *in vacuo*, reziduul a fost alcalinizat prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de carbonat de potasiu (40 ml) şi extras cu un amestec de diclormetan şi metanol (10:1, 3 x 40 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, concentrate *in vacuo* şi supuse cromatografiei pe silicagel (Eluent: 10:1:0,1 diclormetan/metanol/hidroxid de amoniu concentrat) pentru a se obţine **C36** ca un solid galben. Randament: 640 mg, 1,86 mmol, 83% în trei etape. LCMS *m/z* 344,1 [M+H]$^+$.

***Etapa 7. Izolarea 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, ENT-1 (P17) şi 2-(6-azaspiro[2,5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)- 1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, ENT-2 (P18).***

Separarea **C36** (630 mg, 1,83 mmol) în enantiomerii săi componenţi a fost efectuat folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μm; Faza mobilă: 55:45 dioxid de carbon/(etanol care

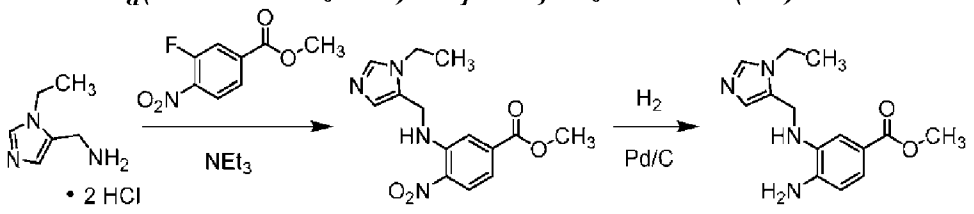
conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul vârf care eluează a fost desemnat ca ENT-1 (**P17**) și al doilea enantiomer care eluează ca ENT-2 (**P18**); ambele au fost izolate ca solide galben pal.

**P17** Randament: 300 mg, 0,874 mmol, 48%. LCMS *m/z* 344,1 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 5,10 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: etanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B peste 5,5 min, apoi menținut la 40% B timp de 3,0 min; Debit: 2,5 ml/min).

**P18** Randament: 240 mg, 0,699 mmol, 38%. LCMS *m/z* 344,1 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 7,35 min (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **P17**).

***Prepararea P19***

***4-amino-3-{[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}benzoat de metil (P19)***




**C37** **P19**

***Etapa 1. Sinteza 3-{[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}-4-nitrobenzoatului de metil (C37).***

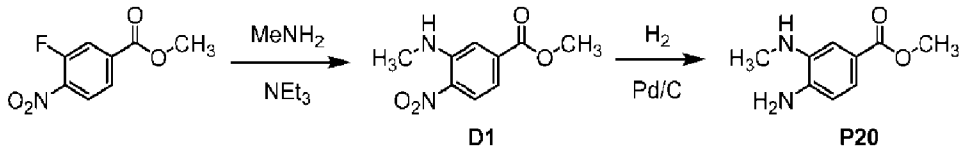
S-a adăugat trietilamină (3,65 ml, 26,2 mmoli) la o soluție de sare diclorhidrat de 3-fluor-4-nitrobenzoat de metil (1,00 g, 5,02 mmoli) și sare diclorhidrat de 1-(1-etil- 1H-imidazol-5-il)metanamină (1,00 g, 5,05 mmol) într-un amestec de tetrahidrofuran (12 ml) și metanol (8 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 60 °C timp de 40 de h, după care a fost concentrat *in vacuo* și purificat folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 2% metanol în diclormetan) pentru a se obține **C37** ca un solid portocaliu. Randament: 1,27 g, 4,17 mmol, 83%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

***Etapa 2. Sinteza 4-amino-3-{[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}benzoatului de metil (P19).***

Un amestec de paladiu umed pe cărbune (144 mg) și **C37** (412 mg, 1,35 mmol) în metanol (13 ml) a fost agitat sub un balon de hidrogen timp de 16 h la 25 °C. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat printr-un strat de pământ de diatomee și filtratul a fost concentrat *in vacuo* pentru a se obține **P19** ca un solid gri. Randament: 340 mg, 1,24 mmol, 92%. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 7,66 (br s, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 6,97 (br s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

***Prepararea P20***

***4-amino-3-(metilamino)benzoat de metil (P20)***




**D1** **P20**

***Etapa 1. Sinteza 3-(metilamino)-4-nitrobenzoatului de metil (D1).***

La o soluție de 3-fluor-4-nitrobenzoat de metil (5,10 g, 25,6 mmol) în tetrahidrofuran (60 ml) s-a adăugat metilamină (38,4 ml, 76,8 mmol, 2M în tetrahidrofuran), prin picurare, timp de 10 min. Soluția galben pal a devenit portocaliu intens imediat după adăugare și a fost agitată timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu dietil eter (100 ml) și stratul organic a fost spălat secvențial cu apă (50 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a se obține 5,26 g de 3-(metilamino)-4-nitrobenzoat de metil (98%) sub formă de solid portocaliu intens. LCMS *m/z* 211,1 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H, presupus; parțial ascuns de vârful solventului), 3,95 (s, 3H), 3,09 (d, *J* = 5, 1Hz, 3H).

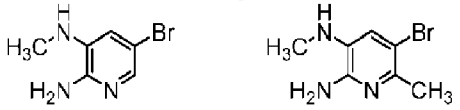
***Etapa 2. Sinteza 4-amino-3-(metilamino)benzoatului de metil (P20).***

O soluție de **D1** (5,26 g, 25,0 mmol) în etanol (150 ml) s-au adăugat la o sticlă Parr® de 500 ml încărcată anterior cu 10% paladiu pe cărbune (50% apă; 1 g). Amestecul a fost agitat sub atmosferă de hidrogen de 50 psi timp de 1 h la temperatura camerei, după care a fost filtrat și turta de filtrare a fost clătită cu etanol (100 ml). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține 4,38 g de **P20** (97%) ca un solid alb murdar. LCMS *m/z* 181,1 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,46 (dd, *J* = 8,0,

1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (br s, 2H), 3,21 (br s, 1H), 2,91 (s, 3H).

***Preparările P21 și P22***

***5-Bromo-N$^3$-metilpiridin-2,3-diamină (P21) și***
***5-Bromo-N$^3$,6-dimetilpiridin-2,3-diamină (P22)***

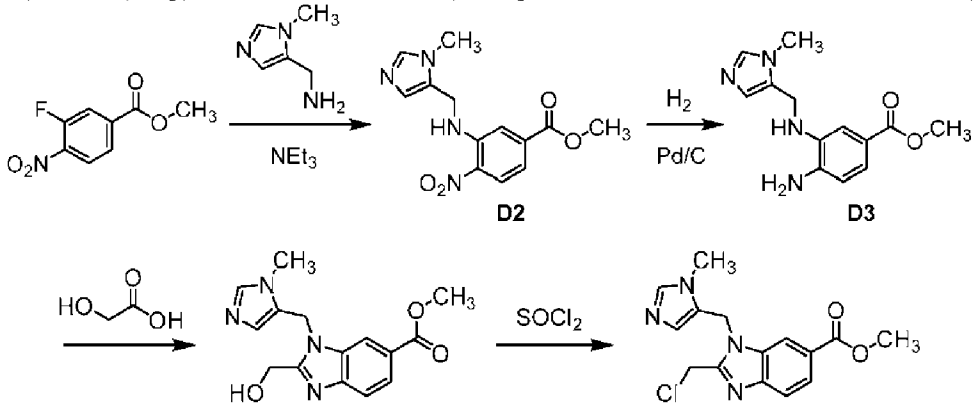


**P21** **P22**

Intermediarul **P21** a fost sintetizat conform procedurii din literatura de specialitate (Choi, J. Y. și colab. *J. Med. Chim.* 2012, 55, 852-870). Intermediarul **P22** a fost sintetizat prin utilizarea aceleași metode.

***Prepararea P23***

***2-(clormetil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de metil (P23)***



**D2** **D3** **D4** **P23**

***Etapa 1. Sinteza 3-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}-4-nitrobenzoatului de metil (D2).***

La o soluție incoloră de 3-fluor-4-nitrobenzoat de metil (1,0 g, 5,0 mmol) s-a adăugat lent *N,N*-dimetilformamidă (10 ml) 1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanamină (670 mg, 6,0 mmol) şi trietilamină (762 mg, 7,53 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60 °C timp de 16 h, după care a fost turnat în apă (30 ml) şi extras cu diclormetan (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eluent: 20% metanol în diclormetan). Solidul galben obţinut a fost triturat cu 30:1 eter de petrol/acetat de etil pentru a se elibera **D2** (1,2 g, 82%) sub formă de solid galben. LCMS m/z 290,9 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

***Etapa 2. Sinteza 4-amino-3-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}benzoat de metil (D3).***

La o suspensie de **D2** (5,46 g, 18,8 mmol) în metanol (160 ml) s-au adăugat 10% paladiu umed pe cărbune (1 g). Amestecul a fost agitat sub 1 atmosferă de hidrogen timp de 36 de h la 20°C. Amestecul de reacție a fost filtrat şi turta de filtrare a fost clătită cu metanol (200 ml). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține **D3** (4,8 g, 98%) sub formă de solid maro. LCMS *m/z* 260,9 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,56 (s, 1H), 7,18 (br d, *J* = 8, 1Hz, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,55 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

***Etapa 3. Sinteza 2-(hidroximetil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (D4).***

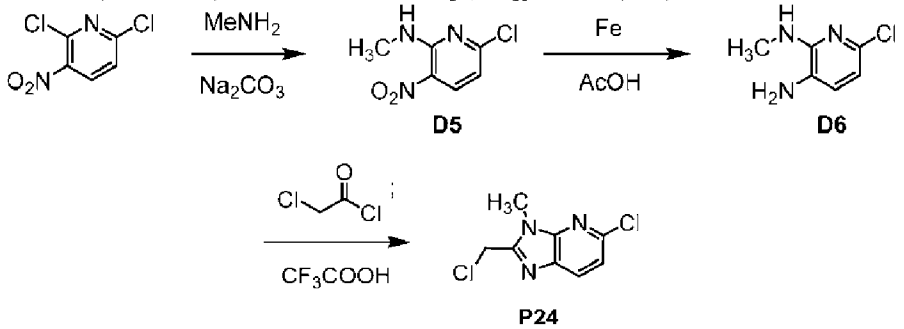
Un amestec de **D3** (780 mg, 3,00 mmol) şi acid 2-hidroxiacetic (342 mg, 4,49 mmol) în 1,3,5-trimetilbenzen (8 ml) a fost agitat la 140 °C timp de 14 h și la 25 °C timp de 48 h. Soluția galbenă limpede a fost decantată pentru a se obține un reziduu maro care a fost dizolvat în metanol (50 ml) şi concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eluent: 20% metanol în diclormetan) pentru a furniza **D4** (318 mg, 35%) sub formă de spumă galbenă. LCMS *m/z* 300,9 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$ δ 8,13 - 8,11 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

***Etapa 4. Sinteza 2-(clorometil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (P23).***

La o suspensie de **D4** (500 mg, 1,66 mmol) în diclormetan (10 ml) şi *N,N*- dimetilformamidă (3 ml) s-a adăugat clorură de tionil (990 mg, 0,60 ml, 8,32 mmol), prin picurare, la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul maro rezultat a fost triturat cu diclormetan (10 ml). Solidele au fost colectate prin filtrare şi clătire cu diclormetan (5 ml) pentru a se obţine **P23** (431 mg, 73%) ca un solid alb murdar. LCMS *m/z* 318,9+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (br d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

***Prepararea P24***

***5-clor-2-(clorometil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridină (P24)***




***Etapa 1. Sinteza 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-aminei (D5).***

La o suspensie de 2,6-diclor-3-nitropiridină (200 g, 1,04 mol) şi $Na_2CO_3$ (132 g, 1,24 mol) în etanol (1 l) s-a adăugat o soluţie de metilamină în tetrahidrofuran (2,0 M; 622 ml, 1,24 mol), prin picurare, la 0°C prin seringă. După încheierea adăugării, amestecul de reacţie a fost agitat la 18°C timp de 6 h. Amestecul a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obţine un solid galben. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obţine **D5** (158 g, 81% randament) sub formă de solid galben. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,72 (br s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

***Etapa 2. Sinteza 6-cloro-N$^2$-metilpiridin-2,3-diaminei (D6).***

La un amestec de **D5** (15,8 g, 84,2 mmol) în acid acetic (100 ml) s-a adăugat pulbere de fier (15,4 g, 276 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 3 h, după care a fost răcit la temperatura camerei şi filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu acetat de etil (2 x 100). Straturile organice combinate au fost concentrate la presiune redusă şi materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Eluent: acetat de etil/eter de petrol 1:1) pentru a se obţine **D6** (8,40 g, 63% randament) sub formă de solid maro. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 6,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H).

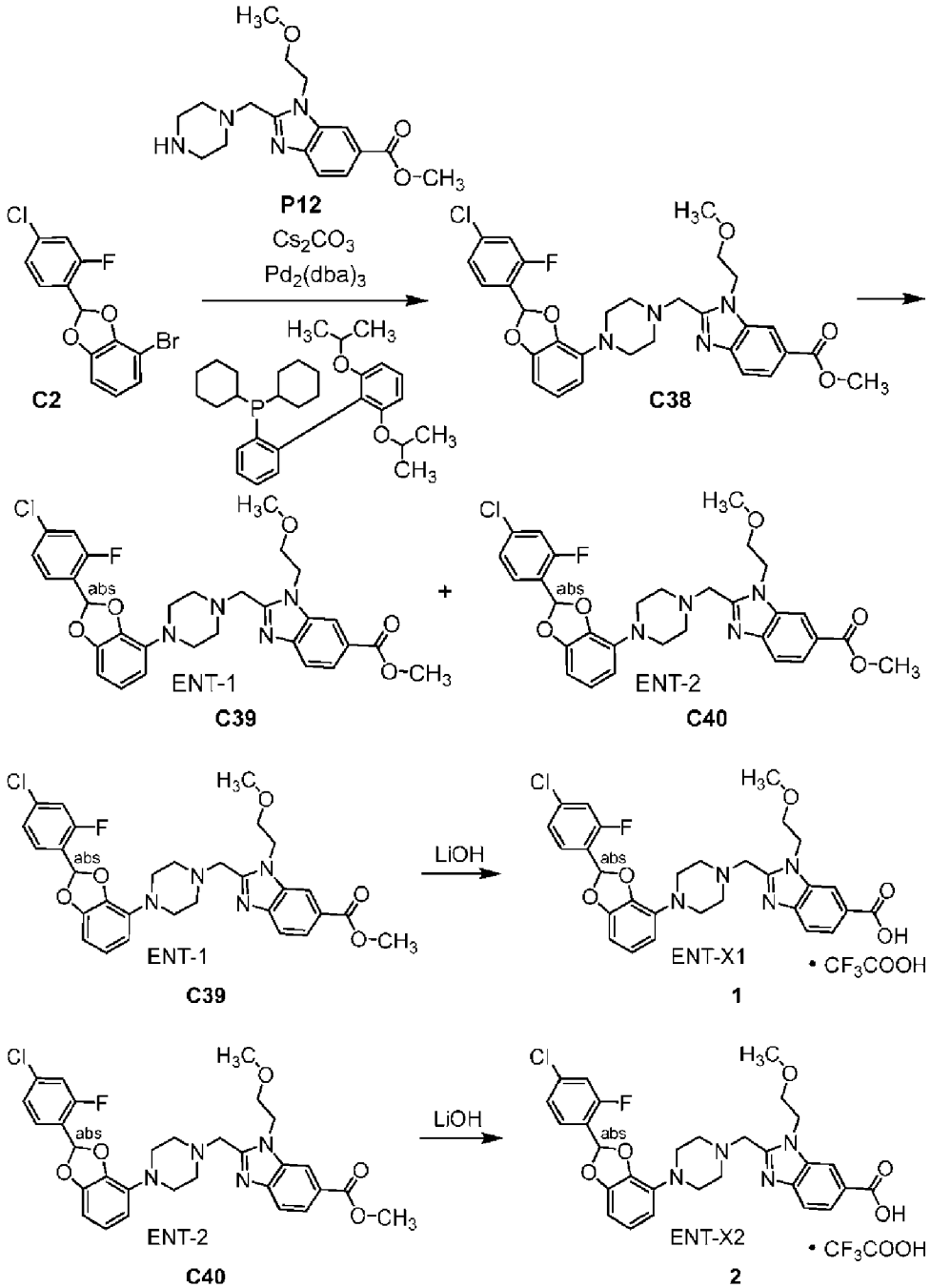
***Etapa 3. Sinteza 5-clor-2-(clorometil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridinei (P24).***

La o soluţie de **D6** (50,0 g, 317 mmol) în 1,4-dioxan (1,2 L) s-a adăugat clorură de cloracetil (55,5 ml, 698 mmol) şi amestecul de reacţie s-a agitat la 15°C timp de 50 min. Apoi a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obţine un solid maro, care a fost preluat în acid trifluoracetic (1,2 l) şi agitat la 80 °C timp de 60 h. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obţine un ulei maro, care a fost diluat cu acetat de etil (1 l) şi neutralizat prin adăugare de soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Când degajarea de dioxid de carbon a scăzut, straturile au fost separate, iar stratul apos a fost extras cu acetat de etil (200 ml). Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (Gradient: 10% până la 25% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obţine **P24** (61,0 g, randament 79%) sub formă de solid galben. LCMS *m/z* 215,7 (model de izotop diclor observat) $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

***Exemplele 1 şi 2***

***acid 2-({4-[2-(4-Clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X1, sare trifluoracetat (1) [din C39];***

***şi acid 2-({4-[2-(4-Clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X2, sare trifluoracetat (2) [din C40]***




***Etapa 1. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C38).***

Acest experiment a fost realizat în două loturi de cantităţi egale. Un vas de reacţie care conţine un amestec de **C2** (500 mg, 1,52 mmol), **P12** (530 mg, 1,59 mmol), [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfan (Ruphos; 142 mg, 0,304 mmol), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (139 mg, 0,152 mmol) şi carbonat de cesiu (1,48 g, 4,54 mmol) în toluen (15 ml) a fost evacuat şi încărcat cu azot. Acest ciclu de evacuare a fost repetat de două ori, după care amestecul de reacţie a fost agitat la 100°C timp de 16 h, combinat cu al doilea lot şi filtrat. Filtratul a fost concentrat, şi reziduul a fost supus cromatografiei pe silicagel (Gradient: 0% până la 60% acetat de etil în eter de petrol) urmată de cromatografie preparativă în strat subţire (Eluent: 1:1 eter de petrol/acetat de etil) pentru a se obţine **C38** ca un solid galben pal. Randament combinat: 600 mg, 1,03 mmol, 34%. LCMS *m/z* 581,0+$[M+H]^+$.

***Etapa 2. Izolarea 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, ENT-1 (C39) şi a 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, ENT-2 (C40).***

Separarea **C38** (780 mg, 1,34 mmol) în enantiomerii săi componenți a fost efectuată utilizând SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μm; Faza mobilă: 3:2 dioxid de carbon/(etanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul enantiomer care eluează, denumit ENT-1 (**C39**), a fost obținut ca un solid alb. Randament: 282 mg, 0,485 mmol, 36%. LCMS *m/z* 581,0+ $[M+H]^+$. Timp de retenție 1,90 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 50 mm, 3 μm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: etanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% B timp de 0,20 min, apoi 5 % până la 40% B peste 1,4 min, apoi menținut la 40% B timp de 1,05 min; Debit: 4,0 ml/minut).

Al doilea enantiomer care eluează, denumit ENT-2, (**C40**), a fost supus unei a doua purificări folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μm; Faza mobilă: 3:2 dioxid de carbon/(etanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Aceasta a furnizat **C40** ca un solid maro pal. Randament: 280 mg, 0,482 mmol, 36%. LCMS *m/z* 581,0♦ $[M+H]^+$. Timp de retenție 2,18 min (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **C39**).

***Etapa 3. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X1, sare trifluoracetat (1) [din C39].***

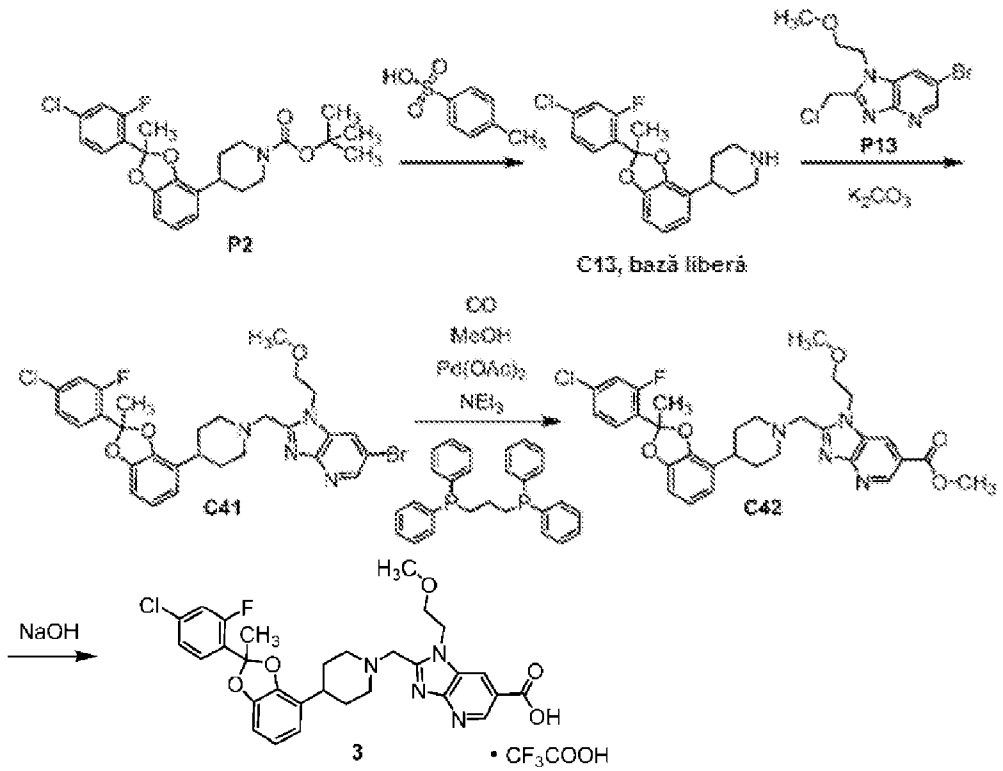
Soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,30 ml, 0,60 mmol) a fost adăugată la o soluție de **C39** (70 mg, 0,12 mmol) într-un amestec de metanol (3 ml) și tetrahidrofuran (3 ml). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 16 h, s-a adăugat din nou soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,30 ml, 0,60 mmol) și s-a continuat agitarea pentru încă 20 h. Amestecul de reacție a fost apoi ajustat la pH 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M și ulterior concentrat *in vacuo* pentru a elimina metanolul și tetrahidrofuranul. Reziduul a fost ajustat la un pH de 5 până la 6 prin adăugare de acid trifluoracetic și apoi purificat prin HPLC în fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 μm; Faza mobilă A: acid trifluoracetic 0,1% în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 30% până la 60% B) pentru a se obține **1** ca un solid alb. Randament: 40,5 mg, 59,5 μmol, 50%. LCMS *m/z* 567,0♦ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,37 (brs, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (brdd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,60 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,59 - 3,42 (m, 8H), 3,29 (s, 3H).

***Etapa 4. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X2, sare trifluoracetat (2) [din C40].***

Soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,30 ml, 0,60 mmol) a fost adăugată la o soluție de **C40** (69 mg, 0,12 mmol) într-un amestec de metanol (3 ml) și tetrahidrofuran (3 ml). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 16 h, s-a adăugat din nou soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,30 ml, 0,60 mmol) și s-a continuat agitarea pentru încă 20 h. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M și apoi concentrat *in vacuo* pentru a elimina metanolul și tetrahidrofuranul. Reziduul a fost ajustat la un pH de 5 până la 6 prin adăugare de acid trifluoracetic și ulterior purificat prin HPLC în fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 μm; Faza mobilă A: acid trifluoracetic 0,1% în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 30% până la 60% B) pentru a se obține **2** ca un solid alb. Randament: 22,9 mg, 33,6 μmol, 28%. LCMS *m/z* 567,0+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,40 - 8,35 (m, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (brdd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,3, 8,0 Hz, 1H), 6,63 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,60 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 8H), 3,29 (s, 3H).

***Exemplul 3***

***acid 2-({4-[2-(4-Clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxilic, sare trifluoracetat (3)***




***Etapa 1. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidinei (C13, bază liberă).***

La o soluție de **P2** (300 mg, 0,670 mmol) în acetat de etil (3,5 ml) s-a adăugat acid p-toluensulfonic monohidrat (318 mg, 1,67 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60 °C timp de 1 h, după care a fost alcalinizat prin adăugarea de soluție apoasă saturată de carbonat de potasiu (20 ml) și extras cu un amestec de diclormetan și metanol (10:1, 3 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vacuo* a furniza **C13, bază liberă,** ca un solid brun. Randament: 230 mg, 0,661 mmol, 99%.

***Etapa 2. Sinteza 6-brom-2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridinei (C41).***

O suspensie a **C13, bază liberă** (130 mg, 0,374 mmol), **P13** (130 mg, 0,427 mmol) și carbonat de potasiu (172 mg, 1,24 mmol) în acetonitril (2 ml) a fost agitată la 50°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost apoi purificat utilizând cromatografie preparativă în strat subțire (Eluent: acetat de etil) pentru a obține **C41** ca un ulei brun. Randament: 114 mg, 0,185 mmol, 49%. LCMS *m/z* 617,1 (model izotop brom-clor observat) $[M+H]^+$.

***Etapa 3. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxilatului de metil (C42).***

O soluție de **C41** (114 mg, 0,185 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (15,3 mg, 37,1 µmol), acetat de paladiu (II) (8,3 mg, 37 µmol) și trietilamină (187 mg, 1,85 mmol) într-un amestec de metanol (5 ml) și *N,N*-dimetilformamidă (1 ml) a fost agitată la 80°C sub monoxid de carbon (50 psi) timp de 16 h. După ce amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 ml), a fost spălat cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (2 x 50 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea folosind cromatografie preparativă în strat subțire (Eluent: acetat de etil) a furnizat **C42** ca un ulei incolor. Randament: 60,0 mg, 0,101 mmol, 55%. LCMS *m/z* 617,2 (modelul izotopului de clor observat $[M+Na^+]$.

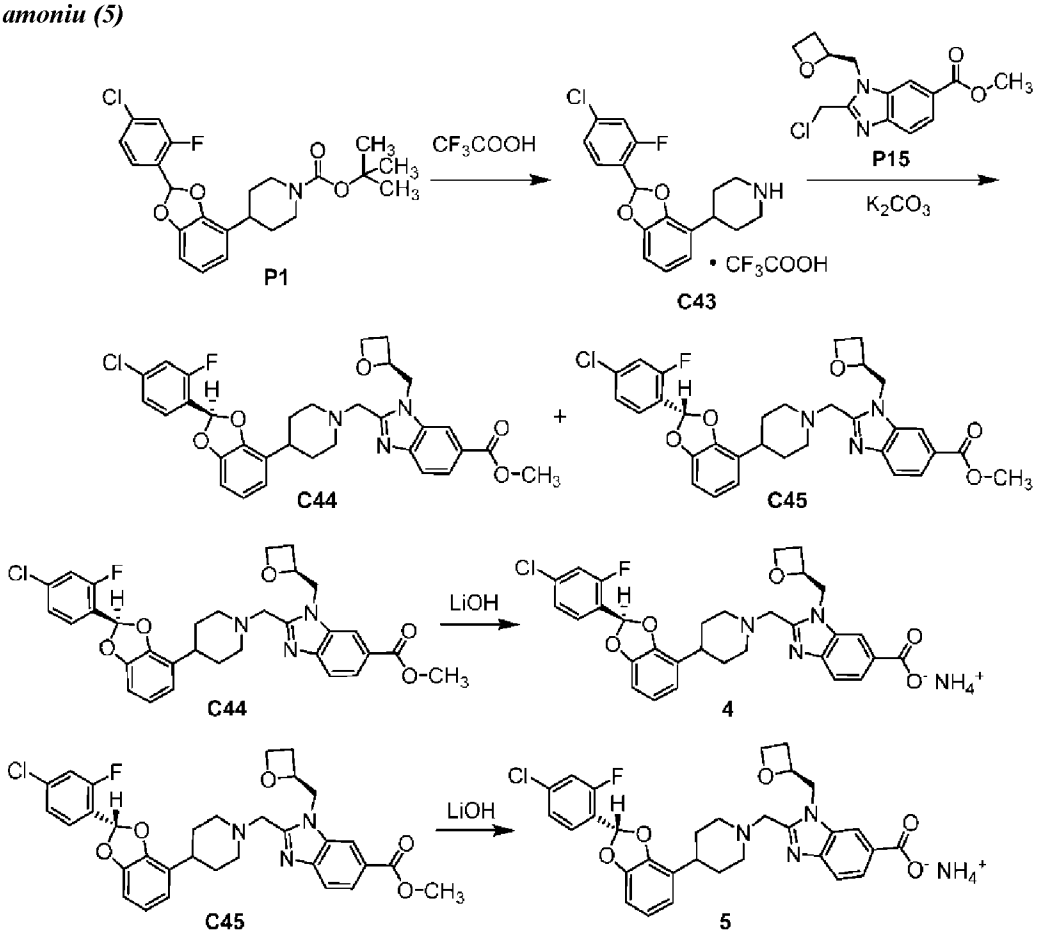
***Etapa 4. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxilic, sare trifluoracetat (3).***

La o soluție de **C42** (60,0 mg, 0,101 mmol) în metanol (2,0 ml) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu (3 M; 1,0 ml, 3,0 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 2 h. Apoi a fost ajustat la pH 7 prin adăugarea de acid clorhidric 1 M și extras cu un amestec de diclormetan și metanol (10:1, 3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, concentrate *in vacuo,* și purificate utilizând HPLC în fază inversă (Coloană: Boston Green ODS, 5 µm; Faza mobilă A: acid trifluoracetic 0,1% în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 10% până la 95% B) pentru a se obține

3 sub formă de solid alb. Randament: 29,6 mg, 42,6 μmol, 42%. LCMS *m/z* 581,0+ $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 9,13 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 8,4, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 2H), 4,98 - 4,89 (m, 2H, presupus; în mare parte ascuns de vârful apei), 4,64 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,04 - 3,92 (br m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,4, 4,2 Hz, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

***Exemplele 4 și 5***

***2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2)S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu (4) și 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2)S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu (5)***




***Etapa 1. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidinei, sare trifluoracetat (C43).***

La o soluție de **P1** (300 mg, 0,691 mmol) în diclormetan (5 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (1,3 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 29°C timp de 2 h, după care a fost concentrat *in vacuo* pentru a se obține **C43** sub formă de ulei brun, care a fost folosit direct în etapa următoare.

***Etapa 2. Sinteza 2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C44) și a 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C45).***

La o soluție de **C43** (din etapa anterioară, ≤0,691 mmol) în acetonitril (10 ml) s-a adăugat **P15** (204 mg, 0,692 mmol), urmat de carbonat de potasiu (956 mg, 6,92 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 29°C timp de 16 h, după care a fost filtrat; filtratul a fost concentrat *in vacuo* pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie preparativă în strat subțire (Eluent: 2:1 eter de petrol/acetat de etil) pentru a furniza un amestec de produse diastereomerice sub formă de gumă galbenă (178 mg). Separarea în cele două produse a fost efectuată prin SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 μm; Faza mobilă: 55:45 dioxid de carbon/(metanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul diastereomer care eluează, obținut sub formă de ulei galben, a fost desemnat

ca **C44.** Randament: 44,3 mg, 74,8 μmol, 11% în 2 trepte. LCMS *m/z* 592,1♠ $[M+H]^+$. Timp de retenție 4,26 min (Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4,6 × 100 mm, 3 μm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: metanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B în 4,5 min, apoi menținut la 40% B timp de 2,5 min; Debit: 2,8 ml/minut).

Al doilea diastereomer care eluează a fost supus unei a doua purificări prin SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 μm; Faza mobilă: 3:2 dioxid de carbon/(metanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)], oferind al doilea diastereomer care eluează sub formă de ulei incolor, care a fost desemnat ca **C45.** Randament: 38 mg, 64 μmol, 9% în 2 trepte. LCMS *m/z* 592,1♦ $[M+H]^+$. Timp de retenție 4,41 min (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **C44**).

Stereochimia absolută indicată la dioxolan a fost atribuită prin corelarea potențialului lui **5** cu o probă de **5, acid liber** sintetizat din intermediarul **C48;** stereochimia absolută a acelui intermediar a fost determinată prin determinarea structurii cu raze X pe un singur cristal (a se vedea mai jos) a **C49,** o sare hemisulfat a **C48.**

***Etapa 3. Sinteza 2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de amoniu (4).***

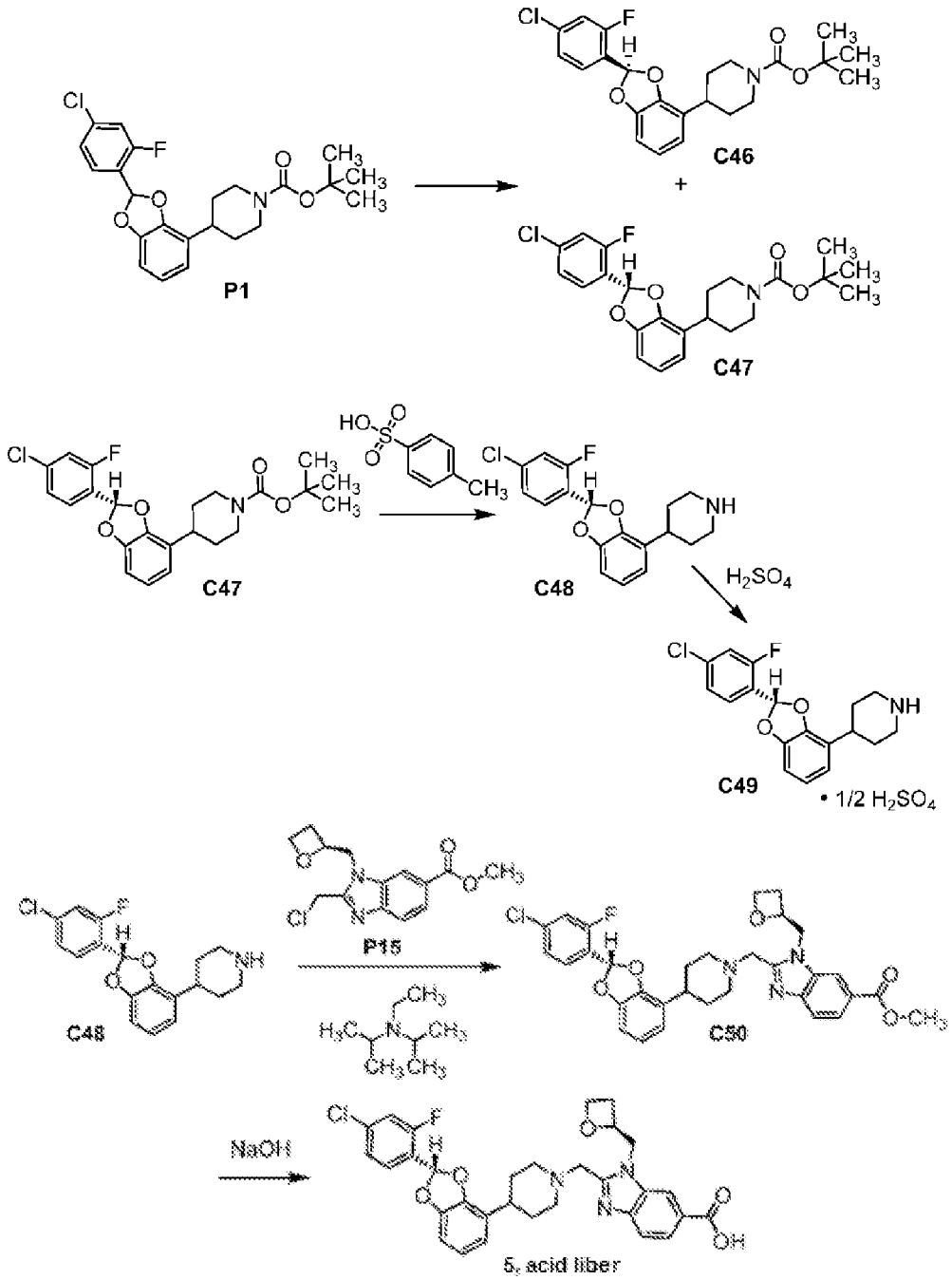
O soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,80 ml, 1,6 mmol) a fost adăugată la o soluție de **C44** (44,3 mg, 74,8 μmol) într-un amestec de metanol (1 ml) şi tetrahidrofuran (1 ml) şi amestecul de reacție a fost agitat la 26 °C timp de 3 h. Apoi a fost ajustat la pH 7 prin adăugare de acid trifluoracetic şi amestecul rezultat a fost concentrat *in vacuo* şi purificat utilizând HPLC cu fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 μm; Faza mobilă A: 0,05% hidroxid de amoniu în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 30% până la 50% B) pentru a obține **4** ca un solid alb. Randament: 26,6 mg, 44,7 μmol, 60%. LCMS *m/z* 578,0+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,31 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (br dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,77 (br dd, componenta modelului ABC, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,29 - 5,18 (m, 1H), 4,9 - 4,78 (m, 1H, presupus; parțial ascuns de vârful apei), 4,68 (dd, *J* = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (td, *J* = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 4,44 (dt, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 4,02 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,9 Hz, $\Delta v_{AB}$ = 49,0 Hz, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 2H), 2,56 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), ), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H).

***Etapa 4. Sinteza 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de amoniu (5).***

Soluție apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,80 ml, 1,6 mmol) a fost adăugată la o soluție de **C45** (38 mg, 64 μmol) într-un amestec de metanol (1 ml) şi tetrahidrofuran (1 ml) şi amestecul de reacție a fost agitat la 24 °C timp de 2,5 h. Apoi a fost ajustat la pH 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M, şi amestecul rezultat a fost concentrat *in vacuo* şi purificat utilizând HPLC în fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 μm; Faza mobilă A: 0,05% hidroxid de amoniu în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 29% până la 49% B), rezultând **5** ca un solid alb. Randament: 27,9 mg, 46,9 μmol, 73%. LCMS *m/z* 577,9+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,32 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (brdd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (dd, componenta modelului ABC, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,30 - 5,20 (m, 1H), 4,9 - 4,79 (m, 1H, presupus; parțial ascuns de vârful apei), 4,68 (dd, *J* = 15,4, 2,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 4,44 (dt, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 4,02 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,9 Hz, $\Delta v_{AB}$ = 44,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,55 - 2,30 (m, 3H), 2,02 - 1,78 (m, 4Hz).

***Sinteza alternativă a Exemplului 5, acid liber***

***acid 2-({4-[(2S)-2-(4-Clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic (5, acid liber)***




***Etapa 1. Izolarea 4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terţ-butil (C46) şi a 4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatului de terţ-butil (C47).***

Separarea **P1** (10 g, 23 mmol) în enantiomerii săi componenţi a fost efectuată utilizând HPLC cu fază inversă [Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 µm; Faza mobilă: 9:1 dioxid de carbon/(2-propanol conţinând 0,2% 1-aminopropan-2-ol)]. Primul enantiomer care eluează a fost desemnat ca **C46,** iar al doilea enantiomer care eluează ca **C47;** ambele au fost obţinute sub formă de uleiuri incolore. Stereochimia absolută indicată pentru **C46** şi **C47** a fost atribuită pe baza unei determinări a structurii cu raze X monocristaline efectuată pe **C49,** care a fost sintetizat din **C47** (vezi mai jos).

**C46** Randament: 4,47 g, 10,3 mmol, 45%. Timp de retenţie: 3,98 min [Coloană: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 × 250 mm, 5 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: 2-propanol conţinând 0,2% 1-aminopropan-2-ol; Gradient: 5% B timp de 1,00 minut, apoi 5% până la 60% B peste 8,00 min; Debit: 3,0 ml/minut; Contrapresiune: 120 bar].

**C47** Randament: 4,49 g, 10,3 mmol, 45%. Timp de retenție: 4,32 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **C46**).

***Etapa 2. Sinteza 4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidinei (C48).***

Acidul *p*-toluensulfonic monohidrat (566 mg, 2,98 mmol) a fost adăugat la o soluție de **C47** (1,12 g, 2,58 mmol) în acetat de etil (26 ml). După ce amestecul de reacție a fost încălzit la 45°C timp de 16 h, acesta a fost concentrat *in vacuo,* dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Straturile apoase au fost extrase cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă, obținându-se **C48** ca un solid alb spumos (947 mg), LCMS *m/z* 334,0♦ $[M+H]^+$. O parte din acest material, care mai conținea acid p-toluensulfonic, a fost utilizată în sinteza **C50** de mai jos.

O a doua porțiune de solid alb spumos (440 mg) a fost dizolvată în acetat de etil (25 ml) și spălată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 x 15 ml); stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat *in vacuo* rezultând **C48** (350 mg) sub formă de ulei incolor care nu mai conținea acid p-toluensulfonic. Randament ajustat: 350 mg, 1,05 mmol, 88%. $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,53 (dd, *J* = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,86 -2,69 (m, 3H), 1,90 - 1,68 (m, 4H).

***Etapa 3. Sinteza 4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidinei, sare hemisulfat (C49).***

O soluție 0,1 M de **C48** (uleiul incolor de mai sus) în acetat de etil a fost preparată și supusă unui filtru de sare. Aici este descrisă doar formarea de sare sulfat. Un amestec de acid sulfuric (25 µmol) și soluția de substrat (0,1 M, 250 µl, 25 µmol) a fost încălzit la 45 °C timp de 1 h, lăsat să se răcească la temperatura camerei și agitat timp de 15 h. Suspensia rezultată a fost tratată cu metanol (aproximativ 150 µl) până când s-a format o soluție; aceasta a fost lăsată să se evapore încet peste noapte, până când au rămas aproximativ 50 µl de solvent. Unul dintre cristalele rezultate a fost analizat prin determinarea structurii cu raze X pe un singur cristal, stabilindu-se stereochimia absolută așa cum este prezentată.

***Determinarea structurală cu raze X cu un singur cristal a C49***

***Analiza cu raze X pe un singur cristal***

Colectarea datelor a fost efectuată pe un difractometru Bruker D8 Venture la temperatura camerei. Colectarea datelor a constat în scanări omega și phi.

Structura a fost identificată prin fazare intrinsecă folosind suita de software SHELX în grupul spațial de clasă triclinică *P1*. Structura a fost ulterior rafinată prin metoda celor mai mici pătrate cu matrice completă. Toți atomii non-hidrogen au fost găsiți și rafinați folosind parametrii de deplasare anizotropică.

Atomii de hidrogen localizați la azot au fost găsiți din harta diferențelor Fourier și rafinați cu distanțele restrânse. Atomii de hidrogen rămași au fost plasați în poziții calculate și au fost lăsați să călătorească pe atomii lor purtători. Rafinarea finală a inclus parametrii de deplasare izotropi pentru toți atomii de hidrogen.

Unitatea asimetrică este formată din două molecule de protonat **C48,** o moleculă de acid sulfuric dublu deprotonat și o moleculă de apă cu ocupare completă. Astfel, structura este o sare hemisulfat și hemihidrat. Inelul clorofluorfenil este dezordonat și modelat cu o ocupare de 60/40, cu inelul inversat la două poziții.

Analiza structurii absolute folosind metode de probabilitate (Hooft, 2008) a fost efectuată folosind PLATON (Spek). Rezultatele indică faptul că structura absolută a fost corect atribuită; metoda calculează că probabilitatea ca structura să fie corectă este de 100,0. Parametrul Hooft este raportat ca 0,061 cu un esd de 0,004, iar parametrul lui Parson este raportat ca 0,063 cu un esd de 0,005.

Indicele R final a fost de 3,1%. O ultimă diferență Fourier nu a dezvăluit nicio densitate de electroni lipsă sau greșită.

Informațiile pertinente privind cristalele, colectarea datelor și rafinarea sunt rezumate în Tabelul E. Coordonatele atomice, lungimile legăturilor, unghiurile de legătură și parametrii de deplasare sunt listați în Tabelele F - H.

***Software și referințe***

**SHELXTL**, versiunea 5.1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst*. 2003, 36, 7-13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler și J. van de Streek, *J. Appl. Cryst*. 2006, 39, 453-457.

**OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard și H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver și A. L. Spek, *J. Appl. Crist*. 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabelul E. Datele cristalului și rafinarea structurii pt **C49**.

| | | |
|---|---|---|
| Formulă empirică | $C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_2O_9S$ | |
| Greutate | 783,64 | |
| Temperatura | 296(2) K | |
| Lungime de undă | 1,54178 Å | |
| Sistem de cristalizare | Triclinic | |
| Grup spațial | *P*1 | |
| Dimensiunile celulei unitare | a = 5,9095(2) Å | $\alpha$ = 86,5910(10)° |
| | *b* = 6,1712(2) Å | $\beta$ = 89,3680(10)° |
| | *c* = 25,6096(8) Å | $\gamma$ = 75,7680(10)° |
| Volum | 903,68(5) Å$^3$ | |
| *Z* | 1 | |
| Densitate (calculată) | 1,440 Mg/m$^3$ | |
| Coeficient de absorbție | 2,743 mm$^{-1}$ | |
| F(000) | 408 | |
| Dimensiunea cristalului | 0,380 × 0,120 × 0,080 mm$^3$ | |
| Gama Theta pentru colectarea datelor | 3,458 până la 72,096° | |
| Intervalele de index | -7<=*h*<=7, -7<=*k*<=7, -31<=*l*<=31 | |
| Reflexii colectate | 24619 | |
| Reflexii independente | 6399 [$R_{int}$ = 0,0323]] | |
| Completitudine la theta = 67,679° | 96,6% | |
| Corecția absorbției | Empiric | |
| Metoda de rafinare | Cele mai mici pătrate cu matrice completă pe $F^2$ | |
| Date/restricții/ parametri | 6399/9/495 | |
| Grad de potrivire pe $F^2$ | 1,014 | |
| Indici finali *R* [*I*>2σ(*I*)] | *R*1 = 0,0305, *wR*2 = 0,0805 | |
| Indici *R* (toate datele) | *R*1 = 0,0310, *wR*2 = 0,0810 | |
| Parametru de structură absolut | 0,058(4) | |
| Coeficient de extincție | N/A | |
| Cea mai mare diferență vârf și gol | 0,167 și -0,184 e.Å$^{-3}$ | |

Tabelul F. Coordonatele atomice (×10$^4$) și parametrii de deplasare izotropi echivalenți (Å$^2$ ×10$^3$) pentru **C49**. U(eq) este definit ca o treime din urma tensorului ortogonalizat U$^{ij}$.

| | X | y | z | U (echivalent) |
|---|---|---|---|---|
| S(1) | 8968(1) | 2512(1) | 4774(1) | 33(1) |

| | X | y | z | U (echivalent) |
|---|---|---|---|---|
| Cl(1) | 2534(3) | 7001(5) | 9863(1) | 161(1) |
| F(1) | 9192(9) | 7761(7) | 8721(2) | 95(1) |
| C(1) | 7533(7) | 6719(7) | 8821(1) | 72(1) |
| C(2) | 6041(9) | 7355(8) | 9230(2) | 92(1) |
| C(3) | 4428(8) | 6206(10) | 9350(2) | 93(2) |
| C(4) | 4276(8) | 4392(9) | 9082(2) | 86(1) |
| C(5) | 5801(7) | 3784(7) | 8678(1) | 69(1) |
| C(6) | 7444(6) | 4930(5) | 8533(1) | 56(1) |
| Cl(1') | 2534(3) | 7001(5) | 9863(1) | 161(1) |
| F(1') | 6045(13) | 1811(12) | 8450(3) | 95(1) |
| C(1') | 5801(7) | 3784(7) | 8678(1) | 69(1) |
| C(2') | 4276(8) | 4392(9) | 9082(2) | 86(1) |
| C(3') | 4428(8) | 6206(10) | 9350(2) | 93(2) |
| C(4') | 6041(9) | 7355(8) | 9230(2) | 92(1) |
| C(5') | 7533(7) | 6719(7) | 8821(1) | 72(1) |
| C(6') | 7444(6) | 4930(5) | 8533(1) | 56(1) |
| Cl(2) | -2047(5) | 12265(3) | 154(1) | 157(1) |
| F(2) | -2662(7) | 5436(7) | 1220(2) | 92(1) |
| C(19) | -1591(6) | 7059(7) | 1154(1) | 68(1) |
| C(20) | -2327(8) | 8653(9) | 752(2) | 88(1) |
| C(21) | -1157(9) | 10260(8) | 665(2) | 88(1) |
| C(22) | 728(9) | 10361(7) | 964(2) | 80(1) |
| C(23) | 1431(6) | 8731(6) | 1364(1) | 65(1) |
| C(24) | 274(5) | 7058(5) | 1472(1) | 54(1) |
| Cl(2') | -2047(5) | 12265(3) | 154(1) | 157(1) |
| F(2') | 3433(15) | 8441(16) | 1630(4) | 92(1) |
| C(19') | 1431(6) | 8731(6) | 1364(1) | 65(1) |
| C(20') | 728(9) | 10361(7) | 964(2) | 80(1) |
| C(21') | -1157(9) | 10260(8) | 665(2) | 88(1) |
| C(22') | -2327(8) | 8653(9) | 752(2) | 88(1) |
| C(23') | -1591(6) | 7059(7) | 1154(1) | 68(1) |
| C(24') | 274(5) | 7058(5) | 1472(1) | 54(1) |
| N(1) | 4370(3) | 2950(4) | 5713(1) | 41(1) |
| N(2) | 4133(4) | 8236(3) | 4386(1) | 42(1) |
| O(1) | 10923(4) | 2331(5) | 8233(1) | 77(1) |
| O(2) | 7874(4) | 3730(4) | 7651(1) | 64(1) |
| O(3) | 1766(4) | 6201(4) | 2352(1) | 64(1) |
| O(4) | 2966(5) | 3591(4) | 1729(1) | 75(1) |

| | X | y | z | U (echivalent) |
|---|---|---|---|---|
| O(5) | 9024(3) | 2305(3) | 4214(1) | 50(1) |
| O(6) | 7650(4) | 989(3) | 5024(1) | 63(1) |
| O(7) | 11358(3) | 1934(4) | 4982(1) | 64(1) |
| O(8) | 7789(3) | 4827(3) | 4909(1) | 46(1) |
| O(1W) | 10276(4) | 6879(4) | 5537(1) | 54(1) |
| C(7) | 9086(6) | 4293(6) | 8090(1) | 63(1) |
| C(8) | 9234(4) | 1745(5) | 7490(1) | 44(1) |
| C(9) | 11056(5) | 930(6) | 7834(1) | 54(1) |
| C(10) | 12654(5) | -1059(6) | 7768(1) | 62(1) |
| C(11) | 12316(5) | -2213(6) | 7338(1) | 58(1) |
| C(12) | 10459(4) | -1405(5) | 6994(1) | 47(1) |
| C(13) | 8826(4) | 623(4) | 7066(1) | 38(1) |
| C(14) | 6762(4) | 1637(4) | 6711(1) | 37(1) |
| C(15) | 7243(4) | 3516(4) | 6343(1) | 42(1) |
| C(16) | 5126(4) | 4639(4) | 6009(1) | 44(1) |
| C(17) | 3883(5) | 1105(5) | 6056(1) | 50(1) |
| C(18) | 5997(4) | -38(4) | 6386(1) | 41(1) |
| C(25) | 996(6) | 5296(6) | 1900(1) | 60(1) |
| C(26) | 3848(5) | 4738(4) | 2505(1) | 45(1) |
| C(27) | 4542(6) | 3183(5) | 2133(1) | 52(1) |
| C(28) | 6579(6) | 1567(5) | 2178(1) | 56(1) |
| C(29) | 7932(6) | 1577(5) | 2620(1) | 56(1) |
| C(30) | 7236(5) | 3123(5) | 2992(1) | 51(1) |
| C(31) | 5126(5) | 4786(4) | 2944(1) | 42(1) |
| C(32) | 4261 (4) | 6474(4) | 3352(1) | 39(1) |
| C(33) | 6145(5) | 7543(5) | 3544(1) | 51(1) |
| C(34) | 5139(5) | 9272(4) | 3932(1) | 50(1) |
| C(35) | 2313(5) | 7116(5) | 4227(1) | 49(1) |
| C(36) | 3263(4) | 5420(4) | 3826(1) | 42(1) |

Tabelul G. Lungimi de legături [Å] și unghiuri [°] pentru **C49**.

| | |
|---|---|
| S(1)-O(5) | 1,4463(18) |
| S(1)-O(7) | 1,4668(19) |
| S(1)-O(6) | 1,475(2) |
| S(1)-O(8) | 1,4863(18) |
| Cl(1)-C(3) | 1,731(4) |
| F(1)-C(1) | 1,314(6) |
| C(1)-C(6) | 1,375(5) |

| | |
|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,374(6) |
| C(2)-C(3) | 1,343(8) |
| C(2)-H(2) | 0,9300 |
| C(3)-C(4) | 1,369(8) |
| C(4)-C(5) | 1,373(6) |
| C(4)-H(4) | 0,9300 |
| C(5)-C(6) | 1,370(5) |
| C(5)-H(5) | 0,9300 |
| C(6)-C(7) | 1,493(5) |
| Cl(1')-C(3') | 1,731(4) |
| F(1')-C(1') | 1,357(8) |
| C(1')-C(6') | 1,370(5) |
| C(1')-C(2') | 1,373(6) |
| C(2')-C(3') | 1,369(8) |
| C(2')-H(2') | 0,9300 |
| C(3')-C(4') | 1,343(8) |
| C(4')-C(5') | 1,374(6) |
| C(4')-H(4') | 0,9300 |
| C(5')-C(6') | 1,375(5) |
| C(5')-H(5') | 0,9300 |
| C(6')-C(7) | 1,493(5) |
| Cl(2)-C(21) | 1,739(4) |
| F(2)-C(19) | 1,312(5) |
| C(19)-C(24) | 1,378(5) |
| C(19)-C(20) | 1,378(6) |
| C(20)-C(21) | 1,348(7) |
| C(20)-H(20) | 0,9300 |
| C(21)-C(22) | 1,375(7) |
| C(22)-C(23) | 1,384(6) |
| C(22)-H(22) | 0,9300 |
| C(23)-C(24) | 1,385(5) |
| C(23)-H(23) | 0,9300 |
| C(24)-C(25) | 1,485(5) |
| Cl(2')-C(21') | 1,739(4) |
| F(2')-C(19') | 1,340(9) |
| C(19')-C(20') | 1,384(6) |
| C(19')-C(24') | 1,385(5) |
| C(20')-C(21') | 1,375(7) |
| C(20')-H(20') | 0,9300 |

| | |
|---|---|
| C(21')-C(22') | 1,348(7) |
| C(22')-C(23') | 1,378(6) |
| C(22')-H(22') | 0,9300 |
| C(23')-C(24') | 1,378(5) |
| C(23')-H(23') | 0,9300 |
| C(24')-C(25) | 1,485(5) |
| N(1)-C(1 7) | 1,480(4) |
| N(1)-C(16) | 1,480(3) |
| N(1)-H(1X) | 0,95(2) |
| N(1)-H(1Y) | 0,97(2) |
| N(2)-C(34) | 1,483(4) |
| N(2)-C(35) | 1,487(4) |
| N(2)-H(2X) | 0,96(2) |
| N(2)-H(2Y) | 0,99(2) |
| O(1)-C(9) | 1,368(4) |
| O(1)-C(7) | 1,445(4) |
| O(2)-C(8) | 1,373(3) |
| O(2)-C(7) | 1,443(3) |
| O(3)-C(26) | 1,380(3) |
| O(3)-C(25) | 1,440(3) |
| O(4)-C(27) | 1,369(4) |
| O(4)-C(25) | 1,447(4) |
| O(1W)-H(1WX) | 0,93(2) |
| O(1W)-H(1WY) | 0,94(2) |
| C(7)-H(7) | 0,9800 |
| C(8)-C(9) | 1,374(4) |
| C(8)-C(13) | 1,376(4) |
| C(9)-C(10) | 1,370(5) |
| C(10)-C(11) | 1,387(5) |
| C(10)-H(10) | 0,9300 |
| C(11)-C(12) | 1,390(4) |
| C(11)-H(11) | 0,9300 |
| C(12)-C(13) | 1,400(4) |
| C(12)-H(12) | 0,9300 |
| C(13)-C(14) | 1,514(3) |
| C(14)-C(18) | 1,518(3) |
| C(14)-C(15) | 1,528(3) |
| C(14)-H(14) | 0,9800 |
| C(15)-C(16) | 1,518(3) |

| | |
|---|---|
| C(15)-H(15A) | 0,9700 |
| C(15)-H(15B) | 0,9700 |
| C(16)-H(16A) | 0,9700 |
| C(16)-H(16B) | 0,9700 |
| C(17)-C(18) | 1,513(4) |
| C(17)-H(17A) | 0,9700 |
| C(17)-H(17B) | 0,9700 |
| C(18)-H(18A) | 0,9700 |
| C(18)-H(18B) | 0,9700 |
| C(25)-H(25) | 0,9800 |
| C(26)-C(31) | 1,367(4) |
| C(26)-C(27) | 1,379(3) |
| C(27)-C(28) | 1,363(4) |
| C(28)-C(29) | 1,394(5) |
| C(28)-H(28) | 0,9300 |
| C(29)-C(30) | 1,376(4) |
| C(29)-H(29) | 0,9300 |
| C(30)-C(31) | 1,408(4) |
| C(30)-H(30) | 0,9300 |
| C(31)-C(32) | 1,514(3) |
| C(32)-C(33) | 1,527(4) |
| C(32)-C(36) | 1,524(3) |
| C(32)-H(32) | 0,9800 |
| C(33)-C(34) | 1,510(4) |
| C(33)-H(33A) | 0,9700 |
| C(33)-H(33B) | 0,9700 |
| C(34)-H(34A) | 0,9700 |
| C(34)-H(34B) | 0,9700 |
| C(35)-C(36) | 1,515(3) |
| C(35)-H(35A) | 0,9700 |
| C(35)-H(35B) | 0,9700 |
| C(36)-H(36A) | 0,9700 |
| C(36)-H(36B) | 0,9700 |
| O(5)-S(1)-O(7) | 109,68(13) |
| O(5)-S(1)-O(6) | 109,65(13) |
| O(7)-S(1)-O(6) | 109,45(15) |
| O(5)-S(1)-O(8) | 111,22(11) |
| O(7)-S(1)-O(8) | 109,11 (11) |
| O(6)-S(1)-O(8) | 107,69(11) |

| | |
|---|---|
| F(1)-C(1)-C(6) | 118,6(4) |
| F(1)-C(1)-C(2) | 119,1(4) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 122,1(4) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 118,9(4) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 120,5 |
| C(1)-C(2)-H(2) | 120,5 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 121,6(4) |
| C(2)-C(3)-Cl(1) | 119,3(4) |
| C(4)-C(3)-Cl(1) | 119,1(5) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 118,2(5) |
| C(3)-C(4)-H(4) | 120,9 |
| C(5)-C(4)-H(4) | 120,9 |
| C(6)-C(5)-C(4) | 122,4(4) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 118,8 |
| C(4)-C(5)-H(5) | 118,8 |
| C(5)-C(6)-C(1) | 116,7(3) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 122,7(3) |
| C(1)-C(6)-C(7) | 120,6(3) |
| F(1')-C(1')-C(6') | 114,7(4) |
| F(1')-C(1')-C(2') | 122,1(5) |
| C(6')-C(1')-C(2') | 122,4(4) |
| C(3')-C(2')-C(1') | 118,2(5) |
| C(3')-C(2')-H(2') | 120,9 |
| C(1')-C(2')-H(2') | 120,9 |
| C(4')-C(3')-C(2') | 121,6(4) |
| C(4')-C(3')-Cl(1') | 119,3(4) |
| C(2')-C(3')-Cl(1') | 119,1(5) |
| C(3')-C(4')-C(5') | 118,9(4) |
| C(3')-C(4')-H(4') | 120,5 |
| C(5')-C(4')-H(4') | 120,5 |
| C(6')-C(5')-C(4') | 122,1(4) |
| C(6')-C(5')-H(5') | 118,9 |
| C(4')-C(5')-H(5') | 118,9 |
| C(1')-C(6')-C(5') | 116,7(3) |
| C(1')-C(6')-C(7) | 122,7(3) |
| C(5')-C(6')-C(7) | 120,6(3) |
| F(2)-C(19)-C(24) | 119,3(4) |
| F(2)-C(19)-C(20) | 118,1(4) |
| C(24)-C(19)-C(20) | 122,5(4) |

| | |
|---|---|
| C(21)-C(20)-C(19) | 118,4(4) |
| C(21)-C(20)-H(20) | 120,8 |
| C(19)-C(20)-H(20) | 120,8 |
| C(20)-C(21)-C(22) | 122,4(4) |
| C(20)-C(21)-CI(2) | 118,9(4) |
| C(22)-C(21)-CI(2) | 118,7(4) |
| C(21)-C(22)-C(23) | 117,8(4) |
| C(21)-C(22)-H(22) | 121,1 |
| C(23)-C(22)-H(22) | 121,1 |
| C(22)-C(23)-C(24) | 122,0(4) |
| C(22)-C(23)-H(23) | 119,0 |
| C(24)-C(23)-H(23) | 119,0 |
| C(19)-C(24)-C(23) | 116,8(3) |
| C(19)-C(24)-C(25) | 120,3(3) |
| C(23)-C(24)-C(25) | 122,9(3) |
| F(2')-C(19')-C(20') | 123,5(5) |
| F(2')-C(19')-C(24') | 113,9(5) |
| C(20')-C(19')-C(24') | 122,0(4) |
| C(21')-C(20')-C(19') | 117,8(4) |
| C(21')-C(20')-H(20') | 121,1 |
| C(19')-C(20')-H(20') | 121,1 |
| C(22')-C(21')-C(20') | 122,4(4) |
| C(22')-C(21')-CI(2') | 118,9(4) |
| C(20')-C(21')-CI(2') | 118,7(4) |
| C(21')-C(22')-C(23') | 118,4(4) |
| C(21')-C(22')-H(22') | 120,8 |
| C(23')-C(22')-H(22') | 120,8 |
| C(24')-C(23')-C(22') | 122,5(4) |
| C(24')-C(23')-H(23') | 118,7 |
| C(22')-C(23')-H(23') | 118,7 |
| C(23')-C(24')-C(19') | 116,8(3) |
| C(23')-C(24')-C(25) | 120,3(3) |
| C(19')-C(24')-C(25) | 122,9(3) |
| C(17)-N(1)-C(16) | 112,6(2) |
| C(17)-N(1)-H(1X) | 110,7(19) |
| C(16)-N(1)-H(1X) | 108(2) |
| C(17)-N(1)-H(1Y) | 108(2) |
| C(16)-N(1)-H(1Y) | 112,4(19) |
| H(1X)-N(1)-H(1Y) | 105(3) |

| | |
|---|---|
| C(34)-N(2)-C(35) | 112,2(2) |
| C(34)-N(2)-H(2X) | 109,7(19) |
| C(35)-N(2)-H(2X) | 109,7(19) |
| C(34)-N(2)-H(2Y) | 107,7(19) |
| C(35)-N(2)-H(2Y) | 110,8(19) |
| H(2X)-N(2)-H(2Y) | 107(3) |
| C(9)-O(1)-C(7) | 106,0(2) |
| C(8)-O(2)-C(7) | 105,9(2) |
| C(26)-O(3)-C(25) | 105,9(2) |
| C(27)-O(4)-C(25) | 105,7(2) |
| H(1WX)-O(1W)-H(1WY) | 105(4) |
| O(2)-C(7)-O(1) | 106,5(3) |
| O(2)-C(7)-C(6) | 110,4(3) |
| O(1)-C(7)-C(6) | 111,2(3) |
| O(2)-C(7)-C(6') | 110,4(3) |
| O(1)-C(7)-C(6') | 111,2(3) |
| O(2)-C(7)-H(7) | 109,6 |
| O(1)-C(7)-H(7) | 109,6 |
| C(6)-C(7)-H(7) | 109,6 |
| C(9)-C(8)-O(2) | 110,0(2) |
| C(9)-C(8)-C(13) | 123,4(2) |
| O(2)-C(8)-C(13) | 126,6(2) |
| O(1)-C(9)-C(10) | 128,1(3) |
| O(1)-C(9)-C(8) | 110,1(3) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 121,7(3) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 116,3(3) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 121,8 |
| C(11)-C(10)-H(10) | 121,8 |
| C(10)-C(11)-C(12) | 122,0(3) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 119,0 |
| C(12)-C(11)-H(11) | 119,0 |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121,3(3) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 119,4 |
| C(13)-C(12)-H(12) | 119,4 |
| C(8)-C(13)-C(12) | 115,3(2) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 119,8(2) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 124,9(2) |
| C(13)-C(14)-C(18) | 114,2(2) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 111,38(19) |

| | |
|---|---|
| C(18)-C(14)-C(15) | 108,70(19) |
| C(13)-C(14)-H(14) | 107,4 |
| C(18)-C(14)-H(14) | 107,4 |
| C(15)-C(14)-H(14) | 107,4 |
| C(16)-C(15)-C(14) | 111,7(2) |
| C(16)-C(15)-H(15A) | 109,3 |
| C(14)-C(15)-H(15A) | 109,3 |
| C(16)-C(15)-H(15B) | 109,3 |
| C(14)-C(15)-H(15B) | 109,3 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 107,9 |
| N(1)-C(16)-C(15) | 109,9(2) |
| N(1)-C(16)-H(16A) | 109,7 |
| C(15)-C(16)-H(16A) | 109,7 |
| N(1)-C(16)-H(16B) | 109,7 |
| C(15)-C(16)-H(16B) | 109,7 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 108,2 |
| N(1)-C(17)-C(18) | 110,94(19) |
| N(1)-C(17)-H(17A) | 109,5 |
| C(18)-C(17)-H(17A) | 109,5 |
| N(1)-C(17)-H(17B) | 109,5 |
| C(18)-C(17)-H(17B) | 109,5 |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 108,0 |
| C(17)-C(18)-C(14) | 110,6(2) |
| C(17)-C(18)-H(18A) | 109,5 |
| C(14)-C(18)-H(18A) | 109,5 |
| C(17)-C(18)-H(18B) | 109,5 |
| C(14)-C(18)-H(18B) | 109,5 |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 108,1 |
| O(3)-C(25)-O(4) | 106,6(2) |
| O(3)-C(25)-C(24') | 111,0(3) |
| O(4)-C(25)-C(24') | 109,4(3) |
| O(3)-C(25)-C(24) | 111,0(3) |
| O(4)-C(25)-C(24) | 109,4(3) |
| O(3)-C(25)-H(25) | 109,9 |
| O(4)-C(25)-H(25) | 109,9 |
| C(24)-C(25)-H(25) | 109,9 |
| C(31)-C(26)-C(27) | 123,2(3) |
| C(31)-C(26)-O(3) | 127,3(2) |
| C(27)-C(26)-O(3) | 109,5(2) |

| | |
|---|---|
| C(28)-C(27)-O(4) | 127,7(2) |
| C(28)-C(27)-C(26) | 121,9(3) |
| O(4)-C(27)-C(26) | 110,3(2) |
| C(27)-C(28)-C(29) | 116,3(2) |
| C(27)-C(28)-H(28) | 121,9 |
| C(29)-C(28)-H(28) | 121,9 |
| C(30)-C(29)-C(28) | 121,8(3) |
| C(30)-C(29)-H(29) | 119,1 |
| C(28)-C(29)-H(29) | 119,1 |
| C(29)-C(30)-C(31) | 121,7(3) |
| C(29)-C(30)-H(30) | 119,2 |
| C(31)-C(30)-H(30) | 119,2 |
| C(26)-C(31)-C(30) | 115,1(2) |
| C(26)-C(31)-C(32) | 121,5(2) |
| C(30)-C(31)-C(32) | 123,4(2) |
| C(31)-C(32)-C(33) | 113,3(2) |
| C(31)-C(32)-C(36) | 111,48(19) |
| C(33)-C(32)-C(36) | 108,02(19) |
| C(31)-C(32)-H(32) | 107,9 |
| C(33)-C(32)-H(32) | 107,9 |
| C(36)-C(32)-H(32) | 107,9 |
| C(34)-C(33)-C(32) | 110,5(2) |
| C(34)-C(33)-H(33A) | 109,6 |
| C(32)-C(33)-H(33A) | 109,6 |
| C(34)-C(33)-H(33B) | 109,6 |
| C(32)-C(33)-H(33B) | 109,6 |
| H(33A)-C(33)-H(33B) | 108,1 |
| N(2)-C(34)-C(33) | 110,6(2) |
| N(2)-C(34)-H(34A) | 109,5 |
| C(33)-C(34)-H(34A) | 109,5 |
| N(2)-C(34)-H(34B) | 109,5 |
| C(33)-C(34)-H(34B) | 109,5 |
| H(34A)-C(34)-H(34B) | 108,1 |
| N(2)-C(35)-C(36) | 110,71(19) |
| N(2)-C(35)-H(35A) | 109,5 |
| C(36)-C(35)-H(35A) | 109,5 |
| N(2)-C(35)-H(35B) | 109,5 |
| C(36)-C(35)-H(35B) | 109,5 |
| H(35A)-C(35)-H(35B) | 108,1 |

| | |
|---|---|
| C(35)-C(36)-C(32) | 111,9(2) |
| C(35)-C(36)-H(36A) | 109,2 |
| C(32)-C(36)-H(36A) | 109,2 |
| C(35)-C(36)-H(36B) | 109,2 |
| C(32)-C(36)-H(36B) | 109,2 |
| H(36A)-C(36)-H(36B) | 107,9 |

Transformări de simetrie utilizate pentru a genera atomi echivalenți.

Tabelul H. Parametrii de deplasare anizotropică ($Å^2 \times 10^3$) pentru **C49**. Exponentul factorului de deplasare anizotropă ia forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

| | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| S(1) | 32(1) | 32(1) | 32(1) | -3(1) | -2(1) | -1(1) |
| Cl(1) | 107(1) | 258(2) | 90(1) | -63(1) | 19(1) | 19(1) |
| F(1) | 111(2) | 91(2) | 98(2) | -30(2) | 6(2) | -46(2) |
| C(1) | 81(2) | 71(2) | 60(2) | -20(2) | -16(2) | -6(2) |
| C(2) | 100(3) | 92(3) | 74(3) | -42(2) | -16(2) | 7(2) |
| C(3) | 70(2) | 134(4) | 53(2) | -27(2) | -7(2) | 19(3) |
| C(4) | 71(2) | 116(3) | 67(2) | 0(2) | -1(2) | -16(2) |
| C(5) | 75(2) | 70(2) | 59(2) | -11(2) | -7(2) | -10(2) |
| C(6) | 65(2) | 54(2) | 42(1) | -8(1) | -18(1) | -1(1) |
| Cl(1') | 107(1) | 258(2) | 90(1) | -63(1) | 19(1) | 19(1) |
| F(1') | 111(2) | 91(2) | 98(2) | -30(2) | 6(2) | -46(2) |
| C(1') | 75(2) | 70(2) | 59(2) | -11(2) | -7(2) | -10(2) |
| C(2') | 71(2) | 116(3) | 67(2) | 0(2) | -1(2) | -16(2) |
| C(3') | 70(2) | 134(4) | 53(2) | -27(2) | -7(2) | 19(3) |
| C(4') | 100(3) | 92(3) | 74(3) | -42(2) | -16(2) | 7(2) |
| C(5') | 81(2) | 71(2) | 60(2) | -20(2) | -16(2) | -6(2) |
| C(6') | 65(2) | 54(2) | 42(1) | -8(1) | -18(1) | -1(1) |
| Cl(2) | 243(2) | 110(1) | 80(1) | 12(1) | -39(1) | 26(1) |
| F(2) | 88(2) | 106(2) | 93(2) | -12(2) | -22(2) | -44(2) |
| C(19) | 62(2) | 77(2) | 62(2) | -26(2) | -12(2) | -5(2) |
| C(20) | 85(3) | 98(3) | 66(2) | -20(2) | -31(2) | 10(2) |
| C(21) | 117(3) | 74(3) | 51(2) | -11(2) | -10(2) | 18(2) |
| C(22) | 104(3) | 70(2) | 60(2) | -9(2) | 8(2) | -8(2) |
| C(23) | 58(2) | 73(2) | 60(2) | -13(2) | -3(1) | -6(2) |
| C(24) | 50(2) | 60(2) | 47(2) | -23(1) | -4(1) | -2(1) |
| Cl(2') | 243(2) | 110(1) | 80(1) | 12(1) | -39(1) | 26(1) |
| F(2') | 88(2) | 106(2) | 93(2) | -12(2) | -22(2) | -44(2) |
| C(19') | 58(2) | 73(2) | 60(2) | -13(2) | -3(1) | -6(2) |

| | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C(20') | 104(3) | 70(2) | 60(2) | -9(2) | 8(2) | -8(2) |
| C(21') | 117(3) | 74(3) | 51(2) | -11(2) | -10(2) | 18(2) |
| C(22') | 85(3) | 98(3) | 66(2) | -20(2) | -31(2) | 10(2) |
| C(23') | 62(2) | 77(2) | 62(2) | -26(2) | -12(2) | -5(2) |
| C(24') | 50(2) | 60(2) | 47(2) | -23(1) | -4(1) | -2(1) |
| N(1) | 30(1) | 59(1) | 32(1) | -3(1) | -4(1) | -7(1) |
| N(2) | 49(1) | 38(1) | 37(1) | -11(1) | -5(1) | 0(1) |
| O(1) | 58(1) | 107(2) | 55(1) | -23(1) | -26(1) | 6(1) |
| O(2) | 64(1) | 66(1) | 50(1) | -21(1) | -23(1) | 12(1) |
| O(3) | 66(1) | 62(1) | 52(1) | -27(1) | -19(1) | 11(1) |
| O(4) | 92(2) | 64(1) | 56(1) | -32(1) | -20(1) | 10(1) |
| O(5) | 62(1) | 51 (1) | 34(1) | -5(1) | -2(1) | -9(1) |
| O(6) | 76(1) | 43(1) | 70(1) | -4(1) | 32(1) | -14(1) |
| O(7) | 45(1) | 68(1) | 69(1) | -29(1) | -22(1) | 13(1) |
| O(8) | 45(1) | 35(1) | 53(1) | -9(1) | -4(1) | 2(1) |
| O(1W) | 56(1) | 50(1) | 51 (1) | -3(1) | -12(1) | 1(1) |
| C(7) | 68(2) | 73(2) | 45(2) | -12(1) | -14(1) | -12(2) |
| C(8) | 38(1) | 51(1) | 36(1) | -4(1) | -3(1) | 0(1) |
| C(9) | 42(1) | 76(2) | 39(1) | -1(1) | -9(1) | -4(1) |
| C(10) | 38(1) | 87(2) | 48(2) | 10(1) | -8(1) | 6(1) |
| C(11) | 45(1) | 60(2) | 55(2) | 9(1) | 2(1) | 13(1) |
| C(12) | 41 (1) | 46(1) | 47(1) | 0(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(13) | 34(1) | 43(1) | 34(1) | 2(1) | -1(1) | -4(1) |
| C(14) | 30(1) | 44(1) | 31 (1) | -4(1) | -1(1) | 0(1) |
| C(15) | 41 (1) | 38(1) | 45(1) | 0(1) | -12(1) | -7(1) |
| C(16) | 44(1) | 43(1) | 39(1) | -3(1) | -6(1) | 4(1) |
| C(17) | 39(1) | 73(2) | 42(1) | -1(1) | -3(1) | -23(1) |
| C(18) | 41 (1) | 46(1) | 39(1) | -4(1) | 2(1) | -14(1) |
| C(25) | 65(2) | 62(2) | 51(2) | -22(1) | -9(1) | -8(1) |
| C(26) | 55(1) | 37(1) | 37(1) | -8(1) | 1(1) | -2(1) |
| C(27) | 72(2) | 41 (1) | 39(1) | -9(1) | -2(1) | -6(1) |
| C(28) | 79(2) | 39(1) | 43(1) | -10(1) | 11(1) | 1(1) |
| C(29) | 62(2) | 45(2) | 48(2) | -2(1) | 7(1) | 8(1) |
| C(30) | 58(2) | 45(2) | 42(1) | -1(1) | -1(1) | 1(1) |
| C(31) | 54(1) | 34(1) | 34(1) | -4(1) | 2(1) | -4(1) |
| C(32) | 50(1) | 30(1) | 33(1) | -4(1) | -6(1) | 0(1) |
| C(33) | 63(2) | 45(1) | 54(2) | -9(1) | 17(1) | -28(1) |
| C(34) | 59(2) | 38(1) | 58(2) | -9(1) | -1(1) | -22(1) |

| | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C(35) | 46(1) | 46(1) | 56(2) | -17(1) | 16(1) | -11(1) |
| C(36) | 39(1) | 36(1) | 53(1) | -15(1) | 12(1) | -13(1) |

***Etapa 4. Sinteza 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C50).***

O soluţie de **C48** (500 mg de solid alb spumos de sus, corectat pentru acid *p*-toluensulfonic: 1,25 mmol) în acetonitril (6 ml) a fost tratată cu *N*,*N*-diizopropiletilamină (0,68 ml, 3,9 mmol) şi lăsată sub agitare timp de 5 min la 45°C. După adăugarea de **P15** (319 mg, 1,08 mmol), agitarea la 45 °C a fost continuată timp de 7,25 h, după care amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (6 ml) şi acetonitril (2 ml) la 45 °C. Amestecul eterogen rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei şi agitat timp de 72 h. S-a adăugat mai multă apă (5 ml) şi după încă 30 min de agitare solidul a fost colectat prin filtrare şi spălat cu un amestec de acetonitril şi apă (15:85, 3 x 5 ml), pentru a se obţine **C50** ca un solid alb cu o uşoară nuanţă roz. Randament: 605 mg, 1,02 mmol, 82%, LCMS *m/z* 592,0 ♦ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,17 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 4,73 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 15,3, 5,9 Hz, 1H), 4,67 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 15,3, 3,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,38 (ddd, *J* = 9,1, 6,0, 5,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 5H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,34 -2,20 (m, 2H), 1,91 - 1,76 (m, 4H).

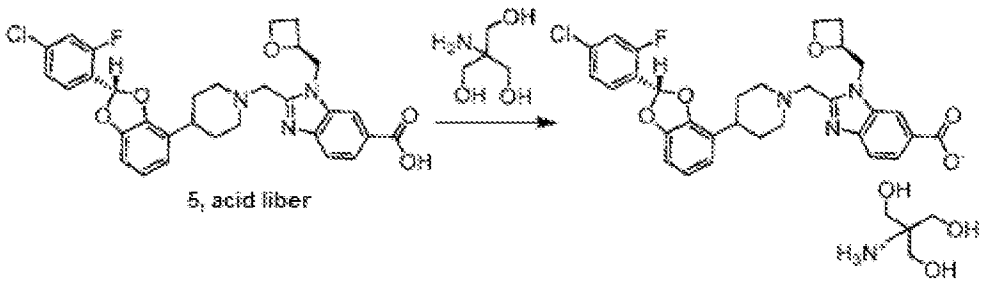
***Etapa 5. Sinteza acidului 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic (5, acid liber).***

O suspensie de **C50** (595 mg, 1,00 mmol) în metanol (10 ml) a fost încălzită la 45 °C şi tratată cu soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (1 M; 2,01 ml, 2,01 mmol). După 21 de h la 45°C, amestecul de reacţie a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei; a fost apoi tratat cu soluţie apoasă de acid citric (1 M, 1 ml), care a adus pH-ul la 5 până la 6. S-a adăugat apă (10 ml) şi amestecul a fost agitat timp de 1 h, după care solidul a fost colectat prin filtrare. S-a spălat cu un amestec de metanol şi apă (1:10, 3 x 5 ml), pentru a se obţine un solid (433 mg). O porţiune din acest material (300 mg) a fost agitată cu un amestec de heptan şi acetat de etil (1:3, 5 ml) la 40°C timp de 1 h; după răcire la temperatura camerei cu agitare continuă, solidul a fost colectat prin filtrare şi spălat cu un amestec de heptan şi acetat de etil (3:1, 3 x 3 ml) pentru a se obţine **5, acid liber,** ca un solid alb. Randament: 260 mg, 0,450 mmol, corespunzând la 65% pentru întreaga reacţie, LCMS *m/z* 578,0♦ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,75 (v br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 3H), 5,13 - 5,03 (m, 1H), 4,76 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,34 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 5,8 Hz, 1H), 3,84 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,5 Hz, $\Delta_{vAB}$ = 67,7 Hz, 2H), 3,00 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,84 br (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 4H).

Acest material a fost determinat ca fiind de aceeaşi configuraţie absolută ca **Exemplul 5** de mai sus prin compararea activităţii sale biologice cu cea a ambilor compuşi **4** şi **5**: în Testul 2, această probă de **5, acid liber** a prezentat un $EC_{50}$ de 25 nM (media geometrică de 3 replici). Activitatea din Testul 2 pentru sărurile de amoniu din **Exemplul 4** şi **Exemplul 5** au fost > 20000 nM (2 replicări) şi, respectiv, 20 nM (media geometrică a 3 replicări).

***Sinteza din Exemplul 5, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu***

***2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu (5, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu).***



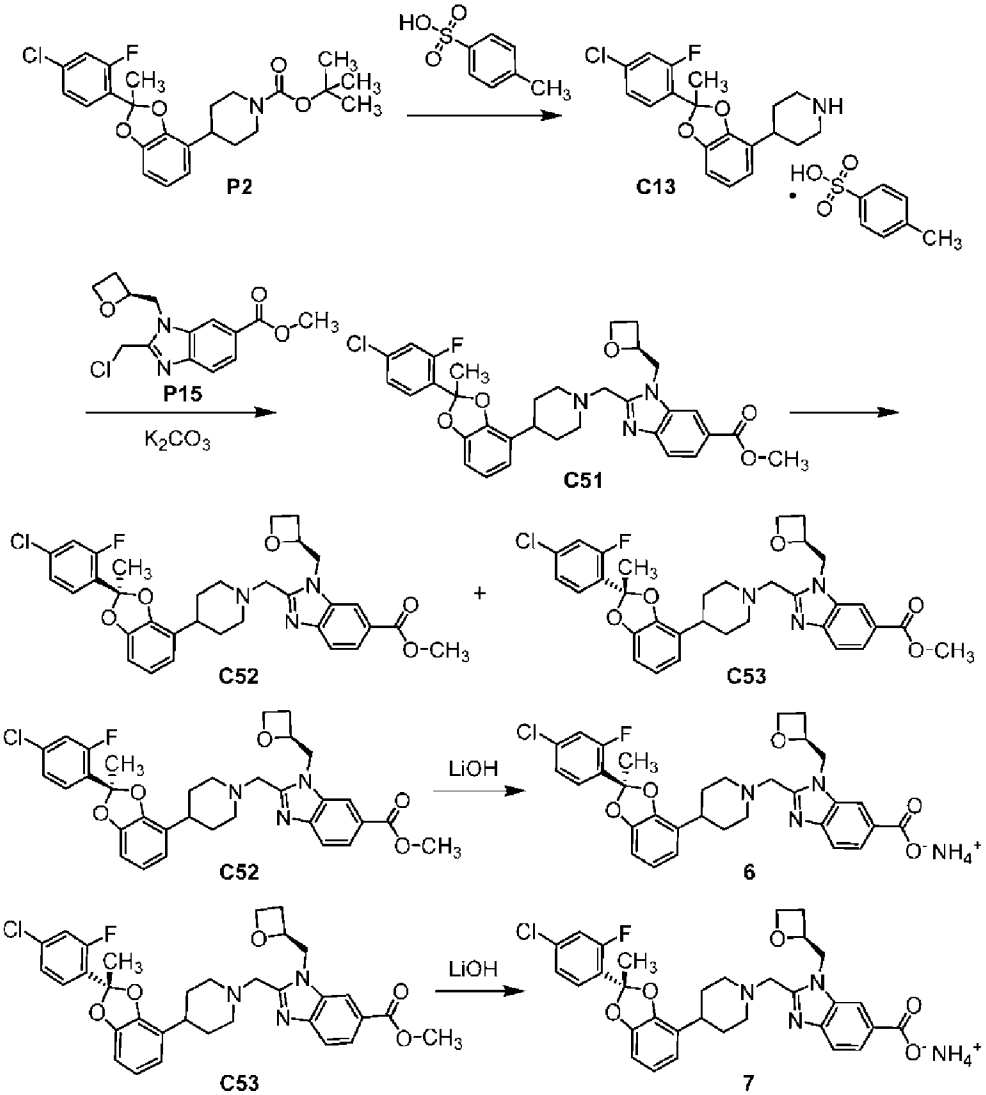
5, acid liber

sare de 5,1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu

Un amestec de **5, acid liber** (0,50 g, 0,86 mmol) în tetrahidrofuran (4 ml) a fost tratat cu o soluţie apoasă de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, 1,0 M; 0,5 ml, 1,0 mmol). După 20 de h, amestecul a fost concentrat *in vacuo* cu etanol (2 × 6 ml). Amestecul a fost tratat cu etanol (4 ml). După agitare timp de 48 de h, solidul a fost colectat prin filtrare, spălat cu etanol (2 x 10 ml) și uscat sub vid pentru a se obține **sare de 5, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu,** ca un solid alb, Randament: 410 mg, 0,586 mmol, 68%, $^1$H RMN (600 MHz, DMSO-$d_6$), vârfuri caracteristice: δ 8,19 (s, 1H), 7,78 (br d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J$ = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 6,79 (dd, $J$ = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 4,73 (dd, $J$ = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, $J$ = 15,3, 2,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,34 (ddd, $J$ = 9,0, 6,0, 5,8 Hz, 1H), 3,91 (d, $J$ = 13,5 Hz, 1H), 3,74 (d, $J$ = 13,5 Hz, 1H), 2,99 (br d, $J$ = 11,1 Hz, 1H), 2,85 (br d, $J$ = 11,3 Hz, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2 H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 4H), p.t. = 168 °C până la 178 °C.

***Exemplele 6 și 7***

***2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu (6) și 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu (7)***




***Etapa 1. Sinteza 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidinei, sare de p-toluensulfonat (C13).***

O soluție de **P2** (150 mg, 0,335 mmol) și acid p-toluensulfonic monohidrat (159 mg, 0,836 mmol) în acetat de etil (2,0 ml) a fost agitată la 60°C timp de 3,5 h. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* rezultând **C13** sub formă de ulei brun, care a fost folosit direct în etapa următoare, LCMS *m/z* 348,1+ $[M+H]^+$.

***Etapa 2. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C51).***

La o suspensie a **C13** (din etapa anterioară; ≤0,335 mmol) și carbonat de potasiu (232 mg, 1,68 mmol) în acetonitril (5,0 ml), s-a adăugat **P15** (99,1 mg, 0,336 mmol). Amestecul de reacție a fost menținut sub agitare la 60 °C timp de 10 h, după care a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *in vacuo*. După aceea reziduul (390 mg) a fost combinat cu materialul dintr-o reacție similară efectuată folosind **C13** (≤0,11 mmol), a fost diluat cu apă (20 ml) și extras cu un amestec de diclormetan și metanol (10:1, 3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, concentrate *in vacuo* și supuse cromatografiei preparative în strat subțire (Eluent: 1:1 diclormetan/metanol), oferind **C51**, un amestec de diastereomeri, sub formă de ulei incolor. Randament combinat: 80,6 mg, 0,133 mmol, 30% în 2 trepte, LCMS *m/z* 606,2+ $[M+H]^+$.

***Etapa 3. Izolarea 2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C52) și a 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C53).***

Separarea **C51** (180 mg, 0,297 mmol) în diastereomerii săi componenți a fost efectuată prin SFC repetat [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Faza mobilă: 65:35 dioxid de carbon/(etanol

care conţine 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul diastereomer care eluează a fost desemnat ca **C52**, Randament: 61,2 mg, 0,101 mmol, 34%, LCMS *m/z* 627,9+ [M+Na$^+$]. Timp de retenţie: 5,03 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: etanol care conţine 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B peste 5,5 min, apoi menţinut la 40% B timp de 3,0 min; Debit: 2,5 ml/minut).

Al doilea diastereomer care eluează a fost desemnat ca **C53**. La analiză, acest material s-a dovedit a fi contaminat cu esterul etilic corespunzător; a fost introdus în etapa de hidroliză (pentru a genera **7**) ca acest amestec. Randament: 40,0 mg, 66,0 µmol, 22%, LCMS *m/z* 606,0♦ [M+H]$^+$. Timp de retenţie: 5,19 min (Condiţii analitice identice cu cele utilizate pentru **C52**).

Stereochimia absolută indicată la dioxolan a fost atribuită prin corelarea potenţialului compusului **7** cu o mostră de **7, acid liber** sintetizat din intermediarul **P3** (vezi mai jos, *Sinteză alternativă a* compusului din ***Exemplul 7, acid liber***); stereochimia absolută a **P3** a fost stabilită prin determinarea structurii cu raze X pe un singur cristal **C8** (Vezi deasupra).

***Etapa 4. Sinteza 2-([4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de amoniu (6).***

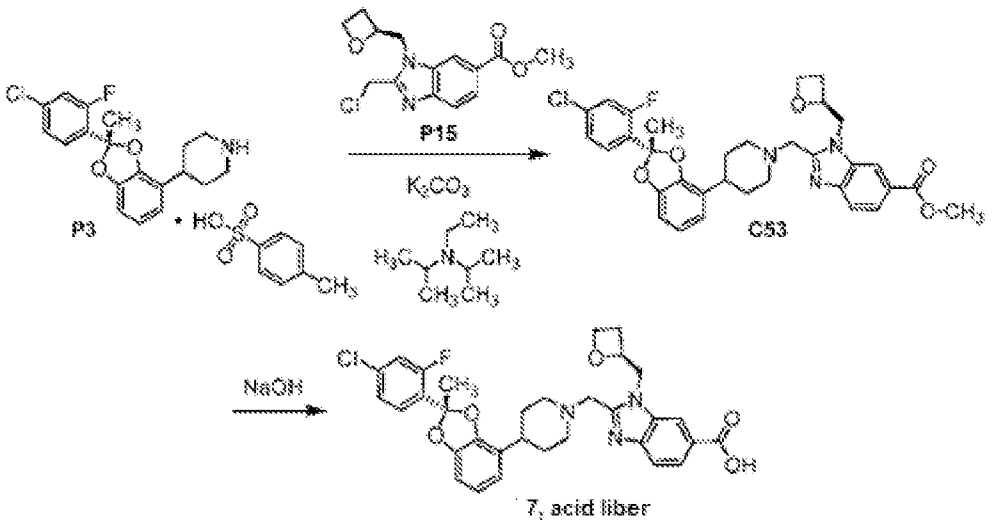
Soluţia apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,990 ml, 1,98 mmol) a fost adăugată la o soluţie de **C52** (60 mg, 99 µmol) într-un amestec de metanol (1,0 ml) şi tetrahidrofuran (1,0 ml) şi amestecul de reacţie a fost agitat la 20°C timp de 16 h. S-a adăugat acid trifluoracetic până când pH-ul amestecului de reacţie a ajuns la 7, după care a fost concentrat *in vacuo* şi reziduul a fost purificat utilizând HPLC în fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 µm; Faza mobilă A: 0,05% hidroxid de amoniu în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 29% până la 49% B), rezultând **6** ca un solid alb, Randament: 14,4 mg, 23,6 µmol, 24%, LCMS *m/z* 592,0♦[M+H]$^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$), vârfuri caracteristice: δ 8,35 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (br dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 15,4, 2,7 Hz, 1H), 4,49 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,03 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 47,8 Hz, 2H), 3,14 (br d, *J* = 11Hz, 1H), 3,02 (br d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (br m, 2H).

***Etapa 5. Sinteza 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de amoniu (7).***

Soluţie apoasă de hidroxid de litiu (2 M; 0,642 ml, 1,28 mmol) a fost adăugată la o soluţie de **C53** (38,9 mg, 64,2 µmol) într-un amestec de metanol (1,0 ml) şi tetrahidrofuran (1,0 ml). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 20 °C timp de 16 h, acesta a fost ajustat la pH 7 prin adăugare de acid trifluoracetic, concentrat *in vacuo* şi purificat utilizând HPLC cu fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 µm; Faza mobilă A: 0,05% hidroxid de amoniu în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 0% până la 80% B), oferind **7** ca un solid alb. Randament: 25,1 mg, 41,2 µmol, 64%, LCMS *m/z* 591,9+ [M+H]$^+$, $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$), vârfuri caracteristice: δ 8,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (br dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 2H), 5,33 - 5,23 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 15,4, 2,7 Hz, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,48 (dt, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 44,1 Hz, 2H), 3,15 (br d, *J* = 11,7 Hz,1H), 3,03 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,03 (br s, 3H), 2,01 - 1,77 (m, 4H).

***Sinteza alternativă a compusului din Exemplul 7, acid liber***

***acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic (7, acid liber)***




***Etapa 1. Sinteza 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C53).***

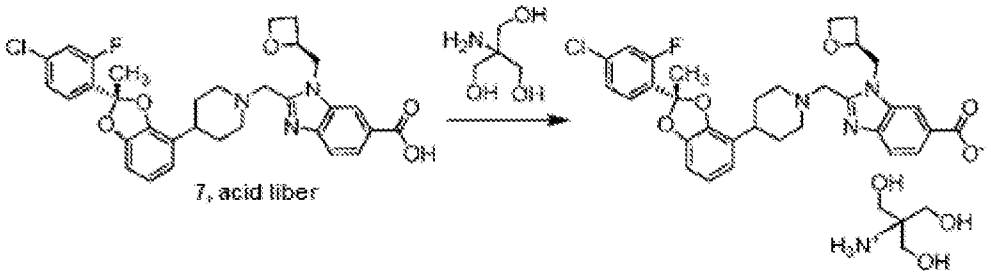
S-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (15,1 ml, 86,9 mmol) la un amestec de **P3** (8,22 g, 15,8 mmol) în acetonitril (185 ml); după amestecare timp de 5 min, s-a adăugat **P15** (4,57 g, 15,5 mmol) şi amestecul de reacţie s-a încălzit la 45°C. După 4 h, amestecul de reacţie a fost concentrat *in vacuo* la jumătate din volumul său iniţial şi amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 ml) şi extras cu acetat de etil (2 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (50 ml), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 50% până la 100% acetat de etil în heptan) a furnizat **C53** ca un solid alb, Randament: 8,4 g, 13,9 mmol, 88%, LCMS *m/z* 606,1+ $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,30 (s, 1H), 7,82 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,81 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 8,9, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,02 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (br d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H).

***Etapa 2. Sinteza acidului 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic (7, acid liber).***

Un amestec de **C53** (8,40 g, 14,0 mmol) în metanol (135 ml) a fost încălzit la 45 °C şi tratat cu soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (1 M; 27,7 ml, 27,7 mmol), După 20 de h, amestecul de reacţie a fost concentrat *in vacuo* la jumătate din volumul său original. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 ml) şi a fost utilizată soluţie apoasă de acid citric (1 M, 15 ml) pentru a ajusta pH-ul la 5 până la 6. Solidul rezultat a fost filtrat, spălat cu apă (2 x 15 ml) şi transferat într-o pâlnie de separare ca o soluţie în acetat de etil (50 ml); apa reziduală a fost îndepărtată în acest fel. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat, combinat cu patru loturi preparate anterior dintr-un procedeu similar (cantitatea de **C53** utilizată în aceste reacţii a fost 987 mg, 1,63 mmol; 1,15 g, 1,90 mmol; 8,57 g, 14,1 mmol; şi 12,6 g, 20,8 mmol) şi concentrat *in vacuo*. Solidul lipicios rezultat a fost tratat cu 10% acetat de etil în heptan (500 ml), După 4 h, solidul a fost colectat prin filtrare şi spălat cu acetat de etil 10% în heptan (2 x 25 ml) pentru a se obţine **7, acid liber**, ca un solid alb, Randament 29,4 g, 0,527 mmol, 74% pentru reacţiile combinate, LCMS 592,2♦ $[M+H]+$. $^1H$ RMN (600 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12,74 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,81 -6,76 (m, 2H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,38 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,96 (brd, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,78 (brd, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,02 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H). Acest material a fost determinat ca având aceeaşi configuraţie absolută ca **Exemplul 7** de mai sus prin compararea activităţii sale biologice cu cea a ambelor **6** şi **7**: în Testul 2, această probă de **7, acid liber** a prezentat un $EC_{50}$ de 4,3 nM (media geometrică a 3 replicări), Activitatea din Testul 2 pentru sărurile de amoniu din **Exemplul 6** şi **Exemplul 7** au fost 2400 nM (media geometrică a 5 replicări) şi, respectiv, 2,9 nM (media geometrică a 8 replicări).

***Sinteza 7S-1. Sinteza Exemplului 7, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu***

***2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-1-[(2)S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu (Sare de 7, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu).***




Un amestec de **7, acid liber** (2,00 g, 3,38 mmol) în tetrahidrofuran (16 ml) a fost tratat cu o soluție apoasă de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, 1,0 M; 3,55 ml, 3,55 mmol). După 18 h, amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* și tratat cu etanol (30 ml). După ce acest amestec a fost agitat timp de 23 h, solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu acetat de etil (2 x 10 ml) pentru a se obține **7, sarea de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu** ca un solid alb. Randament: 1,41 g, 1,98 mmol, 59%, LCMS *m/z* 592,3+ $[M+H]^+$. $^1$H RMN (600 MHz, DMSO-$d_6$), vârfuri caracteristice: δ 8,20 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,33 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 3H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,76 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,63 (br d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 8,9, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,01 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,5 - 2,41 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 - 1,64 (m, 4H), p.t. = 175 °C până la 180 °C.

***Sinteza 7S-2. Sinteza alternativă a Exemplului 7, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu***

La o soluție de **7**, **acid liber** (3,74 kg) în izopropanol (20 L)l la 65°C, s-a adăugat o soluție 3,3 M de 2-smino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol (1,0 echiv., 1,93 l) în apă. S-a adăugat izopropanol suplimentar (19 l) urmat de metanol (19 l) menținând temperatura la 65°C. Amestecul a fost răcit lent la 45°C timp de 2 h, apoi menținut la 45°C timp de cel puțin 12 h. Amestecul a fost apoi răcit la 5°C timp de 3 h, apoi menținut la 5°C timp de cel puțin 3 h. Amestecul a fost apoi filtrat și solidul a fost colectat spălat cu acetat de etil (2x10 ml) pentru a se obține **sarea de 7, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu** sub formă de solid alb (randament: 3,64 kg, 80,9%). Au fost obținute date LCMS și $^1$H RMN, care sunt în mod substanțial aceleași cu cele din Sinteza **7S-1** arătată mai sus.

***Obținerea datelor de difracție de raze X în pulbere (PXRD) pentru Forma I din Exemplul 7, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu***

Solidul alb al sării tris din Exemplul 7 (din ambele **Sinteza 7S-1** și **Sinteza 7S-2**) a fost trimis pentru analiza PXRD și s-a dovedit a fi un material cristalin (care este desemnat ca Forma I a prezentei *forme cristaline anhidre)*. Analiza difracției de raze X în pulbere a fost efectuată utilizând un difractometru Bruker AXS D8 Endeavour echipat cu o sursă de radiație Cu. Fanta de divergență a fost setată la iluminare continuă de 15 mm. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye, cu deschiderea detectorului PSD setată la 2,99 grade. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost setate la 40 kV și, respectiv, 40 mA. Datele au fost colectate la lungimea de undă a Cu ($CuK_\alpha$ = 1,5418 A) în goniometrul Theta-Theta de la 3,0 până la 40,0 grade 2-Theta folosind o dimensiune a pasului de 0,01 grade și un timp al pasului de 1,0 s. Ecranul antidispersie a fost setat la o distanță fixă de 1,5 mm. Probele au fost rotite în timpul colectării datelor. Probele au fost pregătite prin plasarea lor într-un suport de probă cu fundal scăzut din silicon și rotite în timpul colectării. Datele au fost colectate folosind software-ul Bruker DIFFRAC Plus și analiza a fost efectuată cu software-ul EVA diffract plus. Fișierul de date PXRD nu a fost procesat înainte de căutarea maximă. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor din software-ul EVA, vârfurile selectate cu o valoare de prag de 1 au fost utilizate pentru a face atribuiri preliminare ale vârfurilor. Pentru a asigura valabilitatea, ajustările au fost efectuate manual; rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual și pozițiile de vârf au fost ajustate la vârful maxim. Au fost alese în general vârfuri cu intensitate relativă ≥ 3%. De obicei, vârfurile care nu au fost evidente sau au fost în concordanță cu zgomotul nu au fost selectate. O eroare obișnuită asociată cu poziția de vârf de la PXRD menționată în USP până la +/- 0,2° 2-Theta (USP-941). Un model de difracție a fost observat în mod consecvent și este prezentat în Figura 1. O listă a vârfurilor de difracție exprimate în termeni de gradul 2θ și intensitățile

relative cu o intensitate relativă de ≥ 3,0% a unui PXRD dintr-o probă obținută prin Sinteza 7S-2 de mai sus sunt furnizate în Tabelul X1.

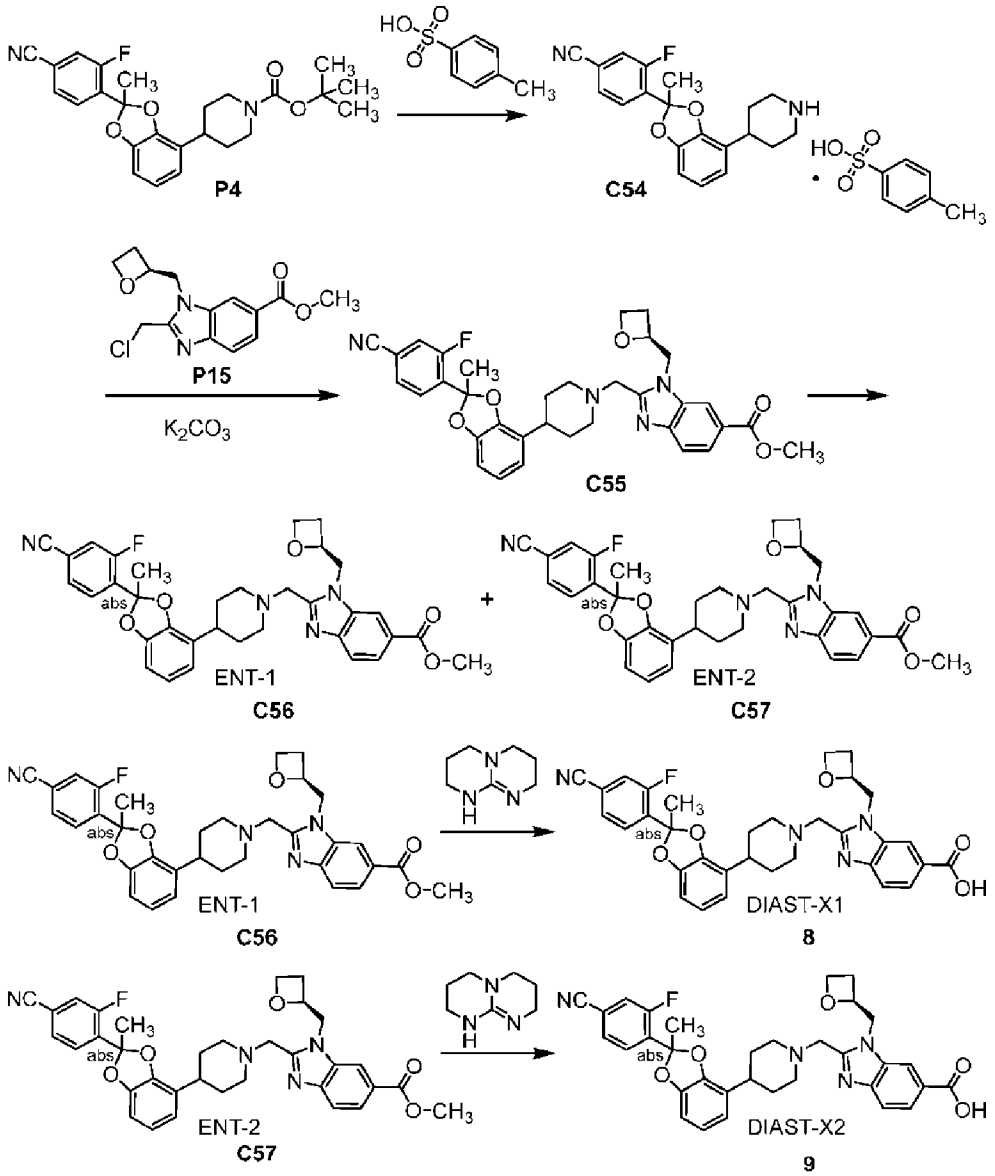
Tabelul X1

| Unghi (2 theta) | Intensitate relativă (%) |
|---|---|
| 3,7 | 74,3 |
| 7,3 | 83,3 |
| 8,1 | 12,5 |
| 8,5 | 6,5 |
| 10,1 | 6,6 |
| 13,6 | 3,5 |
| 14,7 | 49,8 |
| 15,2 | 7,9 |
| 15,5 | 28,7 |
| 15,9 | 18,3 |
| 16,9 | 60,8 |
| 17,4 | 26,3 |
| 17,7 | 11,4 |
| 17,9 | 13,5 |
| 18,9 | 75,4 |
| 19,7 | 18,7 |
| 20,2 | 100,0 |
| 20,9 | 24,8 |
| 21,5 | 14,8 |
| 22,2 | 31,7 |
| 22,9 | 10,1 |
| 23,5 | 34,6 |
| 23,7 | 8,2 |
| 24,4 | 6,5 |
| 24,9 | 8,7 |
| 25,2 | 6,4 |
| 25,9 | 14,7 |
| 26,4 | 48,6 |
| 26,7 | 12,5 |
| 27,5 | 15,8 |
| 27,9 | 6,1 |
| 28,3 | 10,5 |
| 29,5 | 15,5 |
| 29,8 | 12,6 |
| 30,2 | 12,1 |
| 30,9 | 3,4 |

| Unghi (2 theta) | Intensitate relativă (%) |
|---|---|
| 31,7 | 16,4 |
| 33,3 | 17,2 |
| 34,0 | 14,9 |
| 35,8 | 4,8 |
| 37,5 | 3,2 |
| 38,6 | 5,3 |

***Exemplele 8 și 9***

***acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan -2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X1 (8) [din C56]; și acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2 (9) [din C57]***




***Etapa 1. Sinteza 3-fluor-4-[2-metil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]benzonitrilului, sare de p-toluensulfonat (C54).***

La o soluție de **P4** (161 mg, 0,367 mmol) în acetat de etil (8 ml), s-a adăugat *p*-acid toluensulfonic (158 mg, 0,919 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 65 °C timp de 16 h. Îndepărtarea solventului *in vacuo* a furnizat **C54** ca o gumă galben închis; acest material a fost folosit direct în etapa următoare.

***Etapa 2. Sinteza 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C55).***

La o soluție de **C54** (din etapa anterioară; ≤0,367 mmol) în acetonitril (3,7 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (219 mg, 1,58 mmol), urmat de **P15** (115 mg, 0,390 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 20 h, după care a fost diluat cu acetat de etil (10 ml) și filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu acetat de etil (3 x 10 ml), iar filtratele combinate au fost concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 100% acetat de etil în eter de petrol) a furnizat **C55** ca un ulei galben închis. Randament: 191,0 mg, 0,320 mmol, 87% în 2 etape, LCMS *m/z* 619,1 $[M+Na^+]$.

***Etapa 3. Izolarea 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, ENT-1 (C56) și a 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, ENT-2 (C57).***

Separarea **C55** (191 mg, 0,320 mmol) în stereoizomerii săi componenți la dioxolan a fost efectuată prin SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 µm; Faza mobilă: 3:2 dioxid de carbon / 2-propanol]. Primul izomer care eluează, obținut sub formă de gumă albă, a fost desemnat ca ENT-1 (**C56**), Randament: 114 mg; acest material conținea etanol rezidual. LCMS *m/z* 597,1 $[M+H]^+$. Timp de retenție 4,40 min (Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4,6 × 100 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: 2-propanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B peste 4,5 min, apoi menținut la 40% B timp de 2,5 min; Debit: 2,8 ml/minut).

**[0348]** Al doilea izomer care eluează a fost repurificat folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 µm; Faza mobilă: 55:45 dioxid de carbon / (2-propanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)], pentru a obține o gumă incoloră care a fost desemnată ca ENT-2 (**C57**). Randament: 50 mg, 83,8 µmol, 26%, LCMS *m/z* 597,1 $[M+H]^+$. Timp de retenție 4,74 min (Condiții analitice identice cu cele utilizate pentru **C56**).

***Etapa 4. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X1 (8) [din C56].***

O soluție de **C56** (114 mg, 0,191 mmol) în acetonitril (10 ml) a fost tratată cu o soluție apoasă de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidină (0,97 M, 394 µl, 0,382 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 23 h. S-a adăugat o parte mai mare din soluția apoasă de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H* -pirimido[1,2-a]pirimidină (0,97 M, 394 µl, 0,382 mmol) și agitarea a fost continuată timp de 6 h, după care pH-ul a fost ajustat cu grijă la 7 până la 8 prin adăugare de acid clorhidric 1 M. După îndepărtarea substanțelor volatile *in vacuo,* purificarea a fost efectuată utilizând HPLC în fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 µm; Faza mobilă A: 0,05% hidroxid de amoniu în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 30% până la 50% B) pentru a furniza **8** ca un solid alb. Randament: 22,2 mg, 38,1 µmol, 20%, LCMS *m/z* 583,3 $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$): δ 8,19 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 2H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 15,3, 3,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,49 (dt, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 41,2 Hz, 2H), 3,06 (br d, *J* = 11Hz, 1H), 2,95 (br d, *J* = 11Hz, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,71 (tt, *J* = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,72 (m, 4H).

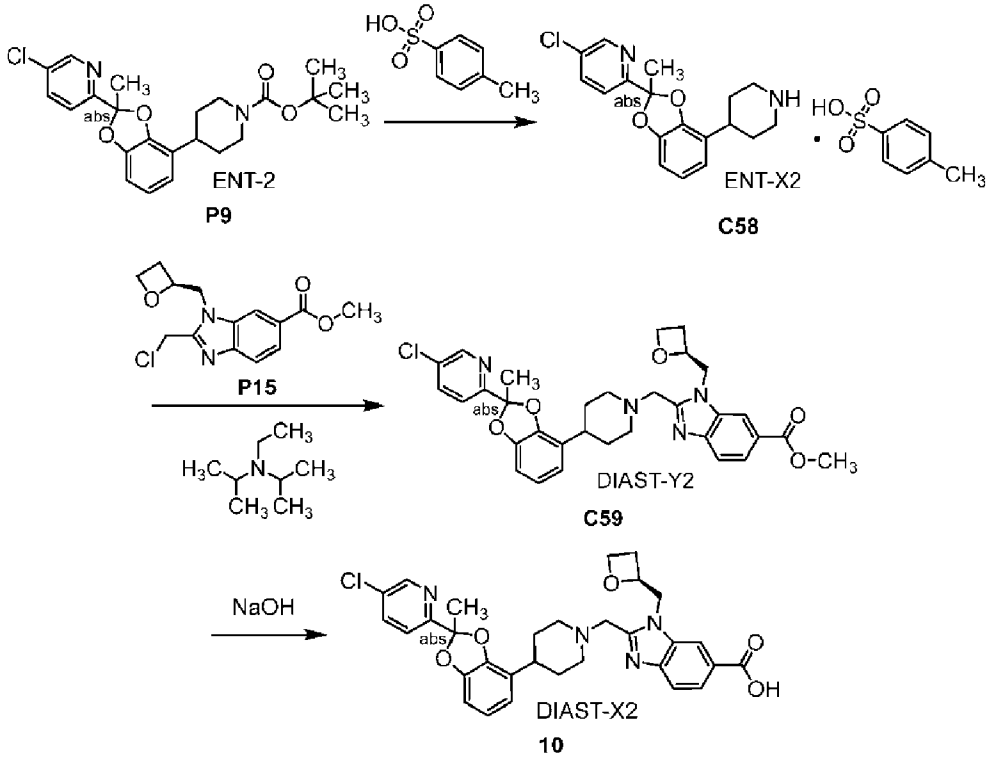
***Etapa 5. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2 (9) [din C57].***

O soluție de **C57** (50 mg, 84 µmol) în acetonitril (10 ml) a fost tratată cu o soluție apoasă de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidină (0,97 M; 173 µl, 0,168 mmol). Reacția a fost menținută sub agitare la temperatura camerei (aproximativ 25 °C) timp de 16 h, după care s-a adăugat o cantitate suplimentară de soluție apoasă de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidină (0,97 M; 173 µl, 0,168 mmol) și agitarea a fost continuată la 25°C timp de 29 h. Amestecul de reacție a fost apoi ajustat cu grijă la pH 7 până la 8 prin adăugare de acid clorhidric 1 M; amestecul rezultat a fost concentrat *in vacuo* și supus HPLC în fază inversă (Coloană: Xtimate™ C18, 5 µm; Faza mobilă A: hidroxid de amoniu 0,05% în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 27% până la 67% B), furnizând **9** ca un solid alb. Randament: 18,0 mg, 30,9 µmol, 37%, LCMS *m/z* 583,3 $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H, presupus; vârf parțial ascuns de apă), 4,73 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 4,68 - 4,60 (m, 1H), 4,50 (dt, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 4,02 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 48,2 Hz, 2H), 3,13

(br d, *J* = 11 Hz, 1H), 3,01 (br d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2 H), 2,07 (br s, 3H) 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

***Exemplul 10***

***acid 2-({4-[2-(5-Clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2 (10) [din P9]***




***Etapa 1. Sinteza 5-clor-2-[2-metil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]piridinei, ENT-X2, sare p-toluensulfonat (C58) [din P9].***

O soluţie de **P9** (228 mg, 0,529 mmol) în acetat de etil (2,7 ml) a fost tratată cu acid *p*-toluensulfonic monohidrat (116 mg, 0,610 mmol) şi amestecul de reacţie a fost încălzit la 50°C timp de 16 h. Apoi a fost lăsat să se agite la temperatura camerei peste noapte, după care precipitatul a fost colectat prin filtrare şi clătit cu un amestec de acetat de etil şi heptan (1:1, 2 x 20 ml) pentru a furniza **C58** ca un solid alb, Randament: 227 mg, 0,451 mmol, 85%, LCMS *m/z* 331,0♦ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,61 - 8,46 (br m, 1H), 8,35 - 8,18 (br m, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,72 (pentet. *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,27 (m, 2H, presupus; parţial ascuns de vârful apei), 3,10 - 2,91 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 4H).

***Etapa 2. Sinteza 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, DIAST-Y2 (C59) [din P9].***

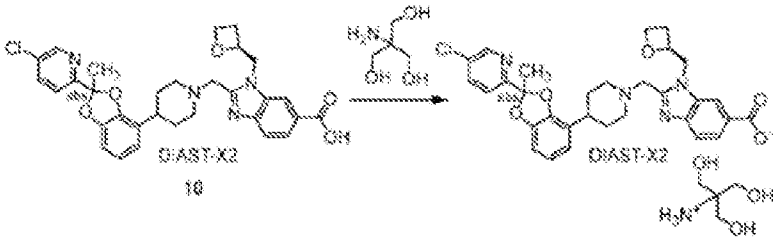
S-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (0,234 ml, 1,34 mmol) la o soluţie de **C58** (225 mg, 0,447 mmol) în acetonitril (2,2 ml). După ce acest amestec a fost agitat timp de 5 min la 45 °C, s-a adăugat **P15** (120 mg, 0,407 mmol) şi agitarea a fost continuată la 45 °C timp de 16 h, după care a fost adăugat **P15** (11 mg, 37 µmol) din nou. După încă 3 h de agitare, amestecul de reacţie a fost tratat cu apă (2,5 ml) şi lăsat să se răcească la temperatura camerei. S-a adăugat mai multă apă (5 ml), iar suspensia rezultată a fost agitată timp de 2 h, după care solidul a fost colectat prin filtrare şi spălat cu un amestec de acetonitril şi apă (15:85, 3 x 5 ml) pentru a obţine **C59** sub formă de solid alb murdar (252 mg). Acest material conţinea resturi de *N,N*-diizopropiletilamina depistate prin analiza $^1$H RMN şi a fost folosit direct în următoarea etapă, LCMS *m/z* 589,1♦ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, cloroform-d) 8,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 2H), 5,28 - 5,19 (m, 1H), 4,75 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 15,3, 6,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 15,3, 3,4 Hz, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,41 (ddd, *J* = 9,1, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,53 - 2,41 (m, 1H) 2,37 - 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93 - 1,74 (m, 4H).

***Etapa 3. Sinteza acidului 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2 (10) [din P9].***

O suspensie de **C59** (din etapa anterioară; 250 mg, ≤0,407 mmol) în metanol (2 ml) a fost încălzită la 40 °C, după care s-a adăugat soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (1 M; 0,81 ml, 0,81 mmol). După 17 h, amestecul de reacţie a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei şi pH-ul a fost ajustat la 5 până la 6 cu soluţie apoasă 1 M de acid citric. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (2 ml), agitat timp de 2 h şi extras cu acetat de etil (3 x 5 ml); straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu (5 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate şi concentrate *in vacuo* pentru a oferi un solid spumos. Acest material a fost preluat într-un amestec de acetat de etil şi heptan (1:1, 4 ml), încălzit la 50 °C, apoi lăsat să se răcească şi menţinut sub agitare peste noapte. Filtrarea a condus la compusul **10** ca un solid alb. Randament: 179 mg, 0,311 mmol, 76% în 2 etape, LCMS *m/z* 575,1♦ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,73 (br s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = *8,5* Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 3H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 4,77 (dd, componenta modelului ABX, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,63 (dd, componentă a modelului ABX, *J* = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,85 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 71,5 Hz, 2H), 3,01 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,85 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 - 1,64 (m, 4H).

***Sinteza 10S-1. Sinteza Exemplului 10, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu***

***Sinteza 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu, DIAST-X2 ( 10, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu) [din P9].***




**10, sarea 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-aminiu**

Un amestec de **10** (1,54 g, 2,68 mmol) în tetrahidrofuran (10 ml) a fost tratat cu o soluţie apoasă de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, 1,0 M; 2,81 ml, 2,81 mmol). După 24 de h, amestecul de reacţie a fost concentrat *in vacuo* cu etanol (2 × 50 ml). Reziduul a fost tratat cu etanol (15 ml). După agitare timp de 20 h, solidul a fost colectat prin filtrare şi spălat cu etanol rece (5 ml) pentru a se obţine **sarea compusului 10, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu** ca un solid alb, Randament: 1,41 g, 2,03 mmol, 76%, LCMS *m/z* 575,3+ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 3H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,74 (dd, *J* = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 15,3, 2,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,01 (br d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,86 (br d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,82 - 1,66 (m, 4H), p.t. = 184 °C până la 190 °C.

***Sinteza 10S-2. Sinteza alternativă a Exemplului 10, sare de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu***

Un amestec de **10** (8,80 gm, 15,3 mmoli) în 2-metiltetrahidrofuran (90 ml) a fost concentrat in vacuo pe un evaporator rotativ, într-o baie de apă la 37°C, pentru a reduce volumul total la ~54 ml. S-a adăugat izopropanol (90 ml) la amestec şi apoi s-a concentrat din nou amestecul rezultat la un volum de ~54 ml. La amestec s-a adăugat izopropanol (135 ml), urmat de adăugarea de tris amină apoasă (3M; 5,0 ml, 0,98 echiv). Amestecul/soluţia rezultat(ă) a fost agitat(ă) la temperatura ambiantă; şi un precipitat solid a început să se formeze în ~15 min. Amestecul a fost apoi agitat la temperatura ambiantă pentru încă 5 h. Amestecul/suspensia rezultat(ă) a fost răcit(ă) la 0°C şi suspensia răcită a fost agitată timp de aproximativ 2 h. Suspensia a fost filtrată şi spălată cu izopropanol rece (3 x 15 ml). Solidul colectat a fost lăsat să se usuce la aer pe pâlnia de colectare timp de aproximativ 90 de min şi apoi transferat în cuptorul cu vid pentru uscare peste noapte. După ~16 h la vid de 50°C/vid 23inHg (cu o uşoară scurgere de azot) 8,66 gm de **sare 10, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu** a fost obţinut ca solid alb; 99,8 % suprafaţă prin

UPLC (randament: 12,5 mmol, 81%), LCMS și au fost obținute date $^1$H RMN, care sunt în mod substanțial aceleași cu cele din Sinteza **10S-1** arătată mai sus.

***Obținerea datelor de difracție de raze X în pulbere (PXRD) pentru Forma A din Exemplul 10, sare 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu (cunoscută și ca Forma A a sării tris anhidre a compusului Exemplului 10)***

Solidul alb al sării tris din Exemplul 10 (din ambele **Sinteza 10S-1** și **Sinteza 10S-2**) a fost trimis pentru analiza PXRD și s-a dovedit a fi un material cristalin (care este desemnat ca Forma A). Analiza difracției de raze X în pulbere a fost efectuată utilizând un difractometru Bruker AXS D8 Endeavour echipat cu o sursă de radiație de Cu. Fanta de divergență a fost setată la iluminare continuă de 15 mm. Radiația difractată a fost detectată de un detector PSD-Lynx Eye, cu deschiderea detectorului PSD setată la 2,99 grade. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost setate la 40 kV și, respectiv, 40 mA. Datele au fost colectate la lungimea de undă de Cu ($CuK_\alpha$ = 1,5418 A) în goniometrul Theta-Theta de la 3,0 până la 40,0 grade 2-Theta folosind o dimensiune a pasului de 0,01 grade și un timp de pas de 1,0 secundă. Ecranul anti-dispersie a fost setat la o distanță fixă de 1,5 mm. Probele au fost rotite în timpul colectării datelor. Probele au fost pregătite prin plasarea lor într-un suport de probă cu fundal scăzut din silicon și rotite în timpul colectării. Datele au fost colectate folosind software-ul Bruker DIFFRAC Plus și analiza a fost efectuată cu software-ul EVA Diffract plus. Fișierul de date PXRD nu a fost prelucrat înainte de căutarea maximă. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor din software-ul EVA, vârfurile selectate cu o valoare de prag de 1 au fost utilizate pentru a face atribuiri preliminare ale vârfurilor. Pentru a asigura valabilitatea, ajustările au fost efectuate manual; rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual, iar pozițiile de vârf au fost ajustate la vârful maxim. Au fost alese în general vârfuri cu intensitate relativă ≥ 3%. De obicei, vârfurile care nu au fost rezolvate sau au fost în concordanță cu zgomotul nu au fost selectate. O eroare obișnuită asociată cu poziția de vârf de la PXRD menționată în USP până la +/- 0,2° 2-Theta (USP-941). O listă de vârfuri de difracție exprimate în termeni de grade 2θ și intensități relative cu o intensitate relativă ≥ 3,0% a unui PXRD dintr-o probă obținută prin Sinteza 10S-2 este prezentată mai jos în Tabelul X2.

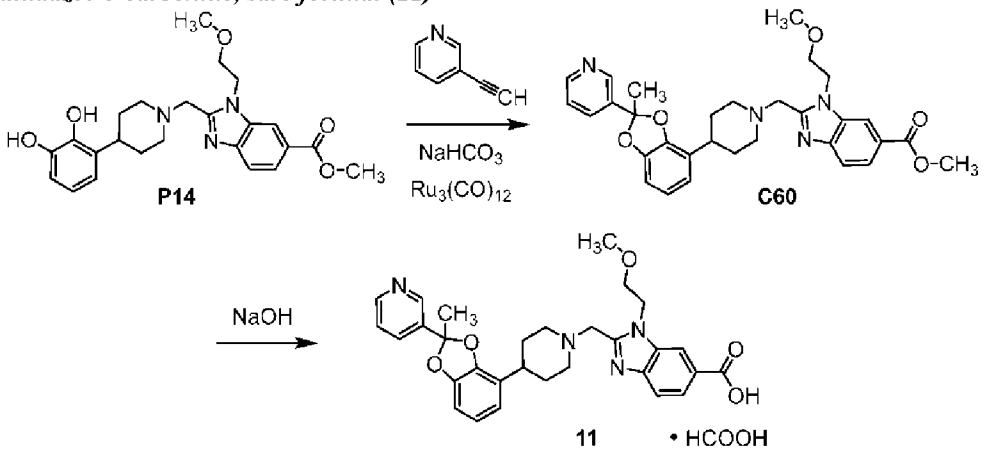
Tabelul X2

| Unghi (2 theta) | Intensitate relativă (%) |
|---|---|
| 3,9 | 18,4 |
| 7,7 | 36,3 |
| 8,1 | 10,4 |
| 8,7 | 3,4 |
| 10,2 | 4,1 |
| 14,6 | 5,8 |
| 15,2 | 30,1 |
| 15,7 | 45,5 |
| 16,0 | 31,3 |
| 16,8 | 8,7 |
| 17,6 | 86,0 |
| 19,2 | 46,6 |
| 19,5 | 25,4 |
| 19,8 | 31,4 |
| 20,2 | 25,0 |
| 21,1 | 100,0 |
| 21,4 | 40,2 |
| 22,2 | 37,0 |
| 23,0 | 19,8 |
| 24,3 | 43,0 |

| Unghi (2 theta) | Intensitate relativă (%) |
|---|---|
| 25,0 | 9,9 |
| 26,0 | 15,8 |
| 27,3 | 35,3 |
| 28,2 | 14,1 |
| 29,3 | 19,7 |
| 29,8 | 11,7 |
| 31,6 | 9,3 |
| 32,8 | 6,0 |
| 34,0 | 14,4 |
| 34,5 | 12,1 |
| 35,4 | 3,0 |
| 36,5 | 4,1 |

***Exemplul 11***

***acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat (11)***




Toată această secvență sintetică a fost realizată în format bibliotecă.

***Etapa 1. Sinteza 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C60).***

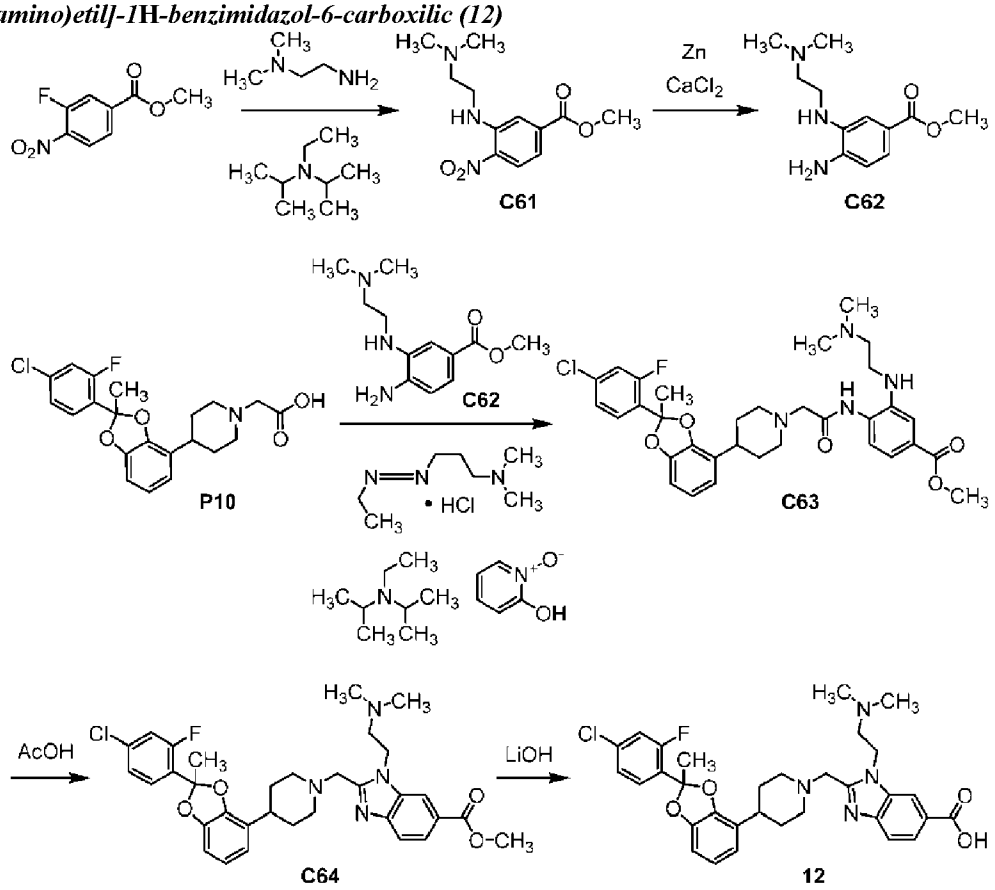
Un amestec de **P14** (44 mg, 100 µmol) și 3-etinilpiridină (21 mg, 200 µmol) în toluen (800 µl) au fost tratate cu bicarbonat de sodiu (100 µmol), urmat de triruteniu dodecacarbonil (6 mg, 9 µmol). Flaconul de reacție a fost apoi închis și agitat la 120 °C timp de 16 h. Îndepărtarea solventului utilizând un concentrator Speedvac® a furnizat **C60,** care a fost luat direct în etapa următoare.

***Etapa 2. Sinteza acidului 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat (11).***

La o soluție de **C60** (din etapa anterioară, ≤100 µmol) într-un amestec de metanol (400 µl) și tetrahidrofuran (400 µl) s-a adăugat o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1,0 M; 200 µl, 200 µmol). Flaconul de reacție a fost închis și agitat la 80 °C timp de 16 h, după care amestecul de reacție a fost evaporat folosind un concentrator Speedvac® și purificat utilizând HPLC cu fază inversă (Coloană: Agela Durashell C18, 5 µm; Faza mobilă A: 0,225% acid formic în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 12% până la 52% B) pentru a obține **11**. Randament: 2,2 mg, 4,2 µmol, 4% în 2 etape, LCMS *m/z* 529 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 2,47 min (Coloană: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 mm, 5 µm; Faza mobilă A: 0,0375% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: 0,01875% acid trifluoracetic în acetonitril; Gradient: 1% până la 5% peste 0,6 min; 5% până la 100% B peste 3,4 min; Debit: 0,8 ml/minut).

***Exemplul 12***

***acid 2-({4-[2-(4-Clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic (12)***




Toată această secvență sintetică a fost realizată în format bibliotecă.

***Etapa 1. Sinteza 3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4-nitrobenzoatului de metil (C61).***

3-fluor-4-nitrobenzoat de metil (soluție 0,2 M în *N,N*-dimetilformamidă; 1 ml, 200 μmol) a fost tratat cu *N,N*-dimetiletan-1,2-diamină (18 mg, 200 μmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (78 mg, 600 μmol). Flaconul de reacție a fost apoi închis și agitat la 50 °C timp de 16 h, după care amestecul de reacție a fost evaporat folosind un concentrator Speedvac® ca să se obțină **C61**. Acest material a fost luat direct în etapa următoare.

***Etapa 2. Sinteza 4-amino-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}benzoatului de metil (C62).***

Praful de zinc a fost activat folosind acid clorhidric diluat. S-a adăugat metanol (2 ml), **C61** (din etapa anterioară, ≤200 μmol), urmate de o soluție apoasă de clorură de calciu (1,0 M; 200 μl, 200 μmol) și praful de zinc activat (130 mg, 2,0 mmol). Flaconul de reacție a fost închis și agitat la 70 °C timp de 16 h, după care amestecul de reacție a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat folosind un concentrator Speedvac®, și reziduul a fost preluat în apă (2 ml) și apoi extras cu acetat de etil (2 x 3 ml). Straturile organice combinate au fost evaporate folosind un concentrator Speedvac® pentru a se obține **C62** (estimat la 150 μmol), care a fost utilizat direct în etapa următoare.

***Etapa 3. Sinteza 4-[({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetil)amino]-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}benzoatului de metil (C63).***

Compusul **P10** (41 mg, 100 μmol) s-a adăugat la **C62** (din etapa anterioară, aproximativ 150 μmol), și amestecul a fost tratat cu o soluție de *N,N*-dimetilacetamidă de 1-oxid de 2-hidroxipiridină și clorhidrat de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimidă (0,1 M în fiecare; 1 ml, 100 μmol din fiecare). S-a adăugat apoi *N,N* -diizopropiletilamină (39 mg, 300 μmol) și flaconul de reacție a fost închis și agitat la 50 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat utilizând un concentrator Speedvac® și purificat utilizând cromatografia preparativă în strat subțire pentru a furniza **C63**, care a fost folosit direct în etapa următoare.

***Etapa 4. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C64).***

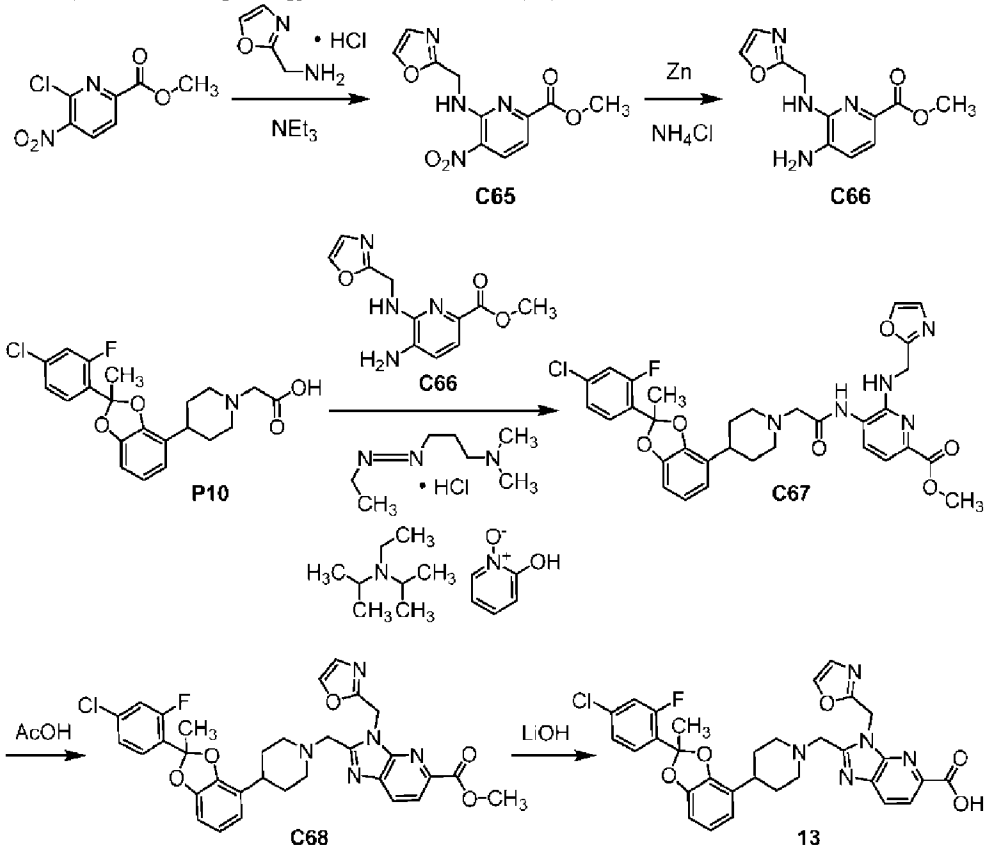
Un amestec de acid acetic (500 µl) și **C63** (din etapa anterioară, ≤100 µmol) a fost agitat într-un flacon cu capac la 150 °C timp de 2 h, după care amestecul de reacție a fost evaporat folosind un concentrator Speedvac®. **C64** rezultat a fost avansat direct la etapa următoare.

***Etapa 5. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic (12).***

O soluție de **C64** (din etapa anterioară, ≤100 µmol) în etanol (500 µl) a fost tratată cu o soluție apoasă de hidroxid de litiu (2,0 M; 500 µl, 1 mmol), iar amestecul de reacție a fost agitat la 50 °C timp de 2 h într-un flacon sigilat. După ce pH-ul amestecului a fost ajustat la 7 prin adăugarea de acid clorhidric 1,0 M, amestecul rezultat a fost concentrat folosind un concentrator Speedvac® și apoi purificat prin HPLC cu fază inversă [Coloană: Agela Durashell C18, 5 µm; Faza mobilă A: hidroxid de amoniu în apă (pH 10); Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 25% până la 65% B] pentru a permite **12**. Randament: 7,0 mg, 12 µmol, 12% în 3 etape, LCMS *m/z* 593 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 2,45 min (Coloană: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 mm, 5 µm; Faza mobilă A: 0,0375% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: 0,01875% acid trifluoracetic în acetonitril; Gradient: 10% până la 100% B în 4,0 minute; Debit: 0,8 ml/minut).

***Exemplul 13***

***acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic (13)***




***Etapa 1. Sinteza 6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]-5-nitropiridin-2-carboxilatului de metil (C65).***

S-a adăugat trietilamină (532 mg, 5,26 mmol) la o suspensie de 1-(1,3-oxazol-2-il)metanamină, sare clorhidrat (236 mg, 1,75 mmol) și 6-clor-5-nitropiridin-2- carboxilat de metil (386 mg, 1,78 mmol) în tetrahidrofuran (5 ml). După ce amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 14 h, acesta a fost turnat în apă (30 ml) și extras cu diclormetan (2 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vacuo;* cromatografia pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% metanol în diclormetan) a produs **C65** ca un solid galben. Randament: 310 mg, 1,11 mmol, 63%, LCMS *m/z* 278,7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 8,69 - 8,61 (br m, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H).

Restul acestei secvențe sintetice a fost realizat în format bibliotecă.

***Etapa 2. Sinteza 5-amino-6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]piridin-2-carboxilatului de metil (C66).***

Soluție apoasă de clorură de amoniu (5,0 M; 400 µl, 2,0 mmol), urmată de zinc activat (131 mg, 2,0 mmol), a fost adăugată la o soluție de **C65** (56 mg, 200 µmol) în metanol (2,0 ml). Flaconul de reacție

a fost apoi închis și agitat la 30 °C timp de 16 h, după care amestecul de reacție a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat folosind un concentrator Speedvac®, apoi amestecat cu apă (1,0 ml) și extras cu diclormetan (3 x 1,0 ml); straturile organice combinate au fost evaporate folosind un concentrator Speedvac® pentru a furniza **C66,** care a fost folosit direct în etapa următoare.

***Etapa 3. Sinteza 5-[({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetil)amino]-6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]piridin-2-carboxilatului de metil (C67).***

Un amestec de **P10** (81 mg, 200 μmol) și **C66** (din etapa anterioară, ≤200 μmol) a fost amestecat cu *N,N*-dimetilacetamidă și apoi tratat cu *N,N*-diizopropiletilamină (100 μl, 600 μmol). S-a adăugat o soluție care conține clorhidrat de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimidă (0,24 M) și 2-hidroxipiridin 1-oxid (0,1 M) în *N,N*-dimetilacetamidă (1,0 ml, care conține 240 μmol clorhidrat de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimidă și 100 μmol 2-hidroxipiridină 1-oxid) și flaconul de reacție a fost închis și agitat la 50 °C timp de 16 h. Elementele volatile au fost apoi îndepărtate folosind un concentrator Speedvac®, iar reziduul a fost supus cromatografiei preparative în strat subțire pentru a se obține **C67**, care a fost folosit direct la etapa următoare.

***Etapa 4. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilatului de metil (C68)***

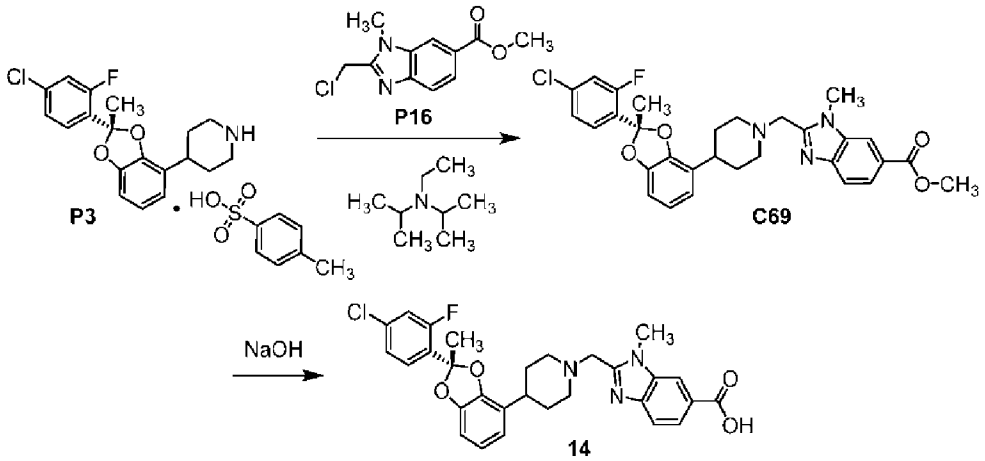
Un amestec de acid acetic (1,0 ml) și **C67** (din etapa anterioară, ≤200 μmol) a fost agitat la 150 °C timp de 2 h, după care amestecul de reacție a fost evaporat folosind un concentrator Speedvac®. **C68** rezultat a fost utilizat direct în etapa următoare.

***Etapa 5. Sinteza acidului 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic (13)***

Soluție apoasă de hidroxid de litiu (2,0 M; 1,0 ml, 2,0 mmol) a fost adăugată la un amestec de **C68** (din etapa anterioară, ≤200 μmol) în tetrahidrofuran (1,0 ml), După adăugarea de metanol (500 μl), flaconul de reacție a fost închis și agitat la 50 °C timp de 16 h. După îndepărtarea substanțelor volatile folosind un concentrator Speedvac®, a fost adăugat dimetil sulfoxid (1,0 ml) și pH-ul a fost ajustat la 7 până la 8 cu acid clorhidric concentrat. Amestecul rezultat a fost purificat utilizând HPLC cu fază inversă [Coloană: Agela Durashell C18, 5 μm; Faza mobilă A: hidroxid de amoniu în apă (pH 10); Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 24% până la 64% B] pentru a obține **13**. Randament: 3,9 mg, 6,5 μmol, 3% în 4 etape, LCMS *m/z* 604 $[M+H]^+$. Timp de retenție: 3,14 min (Coloană: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 mm, 5 μm; Faza mobilă A: 0,0375% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: 0,01875% acid trifluoracetic în acetonitril; Gradient: 1% până la 5% peste 0,6 min; 5% până la 100% B peste 3,4 min; Debit: 0,8 ml/minut).

***Exemplul 14***

***acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilic (14)***




***Etapa 1. Sinteza 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C69).***

*N,N*-Diizopropiletilamină (683 μl, 3,92 mmol) a fost adăugată la un amestec de **P3** (680 mg, 1,31 mmol) în acetonitril (5,2 ml); acesta a fost lăsat sub agitare timp de 5 min la 45 °C, după care s-a adăugat **P16** (319 mg, 1,34 mmol). Agitarea a fost continuată la 45°C timp de 2,75 h, apoi s-a adăugat apă (6 ml) înainte de a lăsa amestecul de reacție să se răcească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 30 de min. Solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu un amestec de acetonitril și apă (1:4, 3 × 5 ml) pentru a se obține **C69** ca un solid alb. Randament: 635 mg, 1,15 mmol, 88%, LCMS *m/z* 550,1♦ $[M+H]^+$, $^1$H RMN

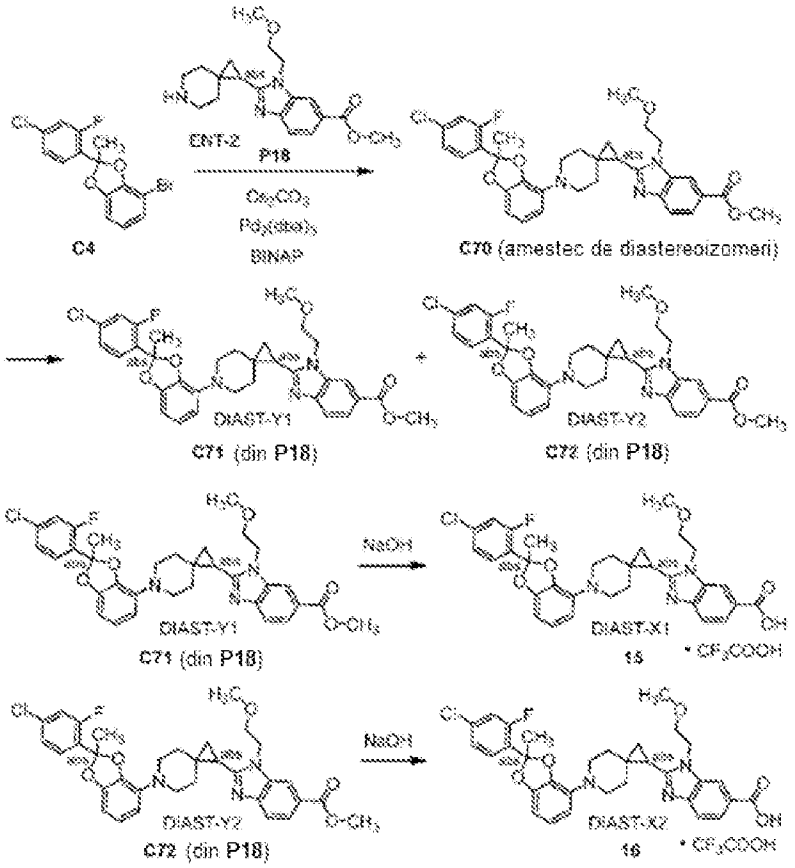
(400 MHz, cloroform-d) δ 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,04 (br s, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 4H).

***Etapa 2. Sinteza acidului 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilic (14).***

Un amestec de **C69** (600 mg, 1,09 mmol) în metanol (11 ml) a fost încălzit la 45 °C și apoi tratat cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 M; 2,2 ml, 2,2 mmol). După 24 de h, amestecul de reacție a fost ajustat la pH 5 până la 6 prin adăugare de acid citric apos (1 M; 1,1 ml) și apoi diluat cu apă (10 ml). Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și agitat timp de 1 h, după care solidul precipitat a fost colectat prin filtrare și spălat cu un amestec de metanol și apă (1:4; 3 x 5 ml). Acest lucru a condus la **14** ca un solid alb. Randament: 535 mg, 0,998 mmol, 92%, LCMS *m/z* 536,1+ $[M+H]^+$, $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (m, 4H).

***Exemplele 15 și 16***

***acid 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X1, sare trifluoracetat (15) [din P18 prin intermediul C71]; și acid 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2, sare trifluoracetat (16) [din P18 prin intermediul C72]***




***Etapa 1. Sinteza 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C70) [din P18].***

Un amestec de **P18** (240 mg, 0,699 mmol), **C4** (275 mg, 0,800 mmol), carbonat de cesiu (455 mg, 1,40 mmol), tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (40,0 mg, 43,7 μmol) și 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfan) (BINAP; 52,2 mg, 83,8 μmol) în toluen (5 ml) a fost degazat cu azot timp de 5 min și apoi agitat la 90 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *in vacuo;* cromatografie preparativă în strat subțire (Eluent: 1:1 eter de petrol/acetat de etil) **C70**, un amestec

de diastereomeri, sub formă de ulei galben. Randament: 165 mg, 0,272 mmol, 39%. LCMS *m/z* 628,1♦ [M+Na$^+$].

***Etapa 2. Izolarea 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, DIAST-Y1 (C71) [din P18]; şi a 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil, DIAST-Y2 (C72) [din P18]***

Separarea stereoizomerilor la dioxolan în **C70** (165 mg, 0,272 mmol) a fost efectuată folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Faza mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (etanol care conţine 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul izomer care eluează a fost desemnat ca DIAST-Y1 (**C71**), iar al doilea izomer care eluează ca DIAST-Y2 (**C72**); ambele au fost izolate ca solide albe.

**C71** Randament: 55,0 mg, 90,7 µmol, 33%, LCMS *m/z* 605,9+[M+H]$^+$. Timp de retenţie 4,47 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 100 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: etanol care conţine 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B în 4,5 min, apoi menţinut la 40% B timp de 2,5 min; Debit: 2,8 ml/minut).

**C72** Randament: 58,0 mg, 95,7 µmol, 35%. LCMS *m/z* 628,0♦ [M+Na$^+$]. Timp de retenţie 4,88 min (Condiţii analitice identice cu cele utilizate pentru **C71**).

***Etapa 3. Sinteza acidului 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X1, sare trifluoracetat (15) [din P18 prin intermediul C71].***

La o soluţie de **C71** (55,0 mg, 90,7 µmol) într-un amestec de metanol (2,0 ml) şi tetrahidrofuran (1,0 ml) s-a adăugat o soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (3 M; 1,0 ml, 3,0 mmol). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 20 °C timp de 2 h, pH-ul a fost ajustat la 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M şi amestecul rezultat a fost extras cu un amestec de diclormetan şi metanol (10:1, 3 × 30 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. HPLC cu fază inversă (Coloană: Boston Green ODS, 5 µm; Faza mobilă A: 0,1% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 10% până la 95% B) a furnizat **15** ca un solid alb. Randament: 35,8 mg, 50,7 µmol, 56%. LCMS *m/z* 592,3♦ [M+H]$^+$. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,2, 8, 1Hz, 1H), 6,55 - 6,47 (m, 2H), 4,9 - 4,70 (m, 2H, presupus; parţial ascuns de vârful apei), 3,82 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 1H).

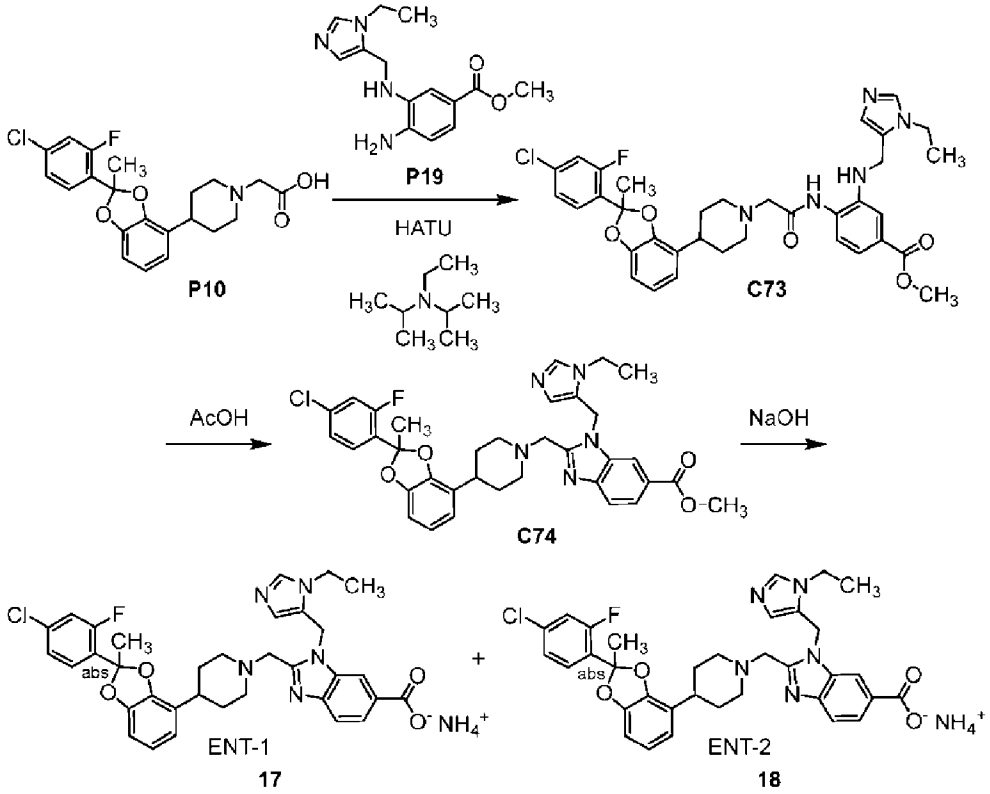
***Etapa 4. Sinteza acidului 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2, sare trifluoracetat (16) [din P18 prin intermediul C72].***

La o soluţie de **C72** (58,0 mg, 95,7 µmol) într-un amestec de metanol (2,0 ml) şi tetrahidrofuran (1,0 ml) s-a adăugat o soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (3 M; 1,0 ml, 3,0 mmol). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 20 °C timp de 2 h, pH-ul a fost ajustat la 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M şi amestecul rezultat a fost extras cu un amestec de diclormetan şi metanol (10:1, 3 × 30 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate şi concentrate *in vacuo*. HPLC cu fază inversă (Coloană: Boston Green ODS, 5 µm; Faza mobilă A: 0,1% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: acetonitril; Gradient: 35% până la 95% B) a condus la **16** ca un solid alb. Randament: 33,4 mg, 47,3 µmol, 49%. LCMS *m/z* 592,2+ [M+H]$^+$, $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,53 - 8,50 (m, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,4, 8,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (brdd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 2H), 4,9 - 4,72 (m, 2H, presupus; parţial ascuns de vârful apei), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,3 (m, 1H, presupus; parţial ascuns de vârful solventului), 3,25 (s, 3H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,36 - 1,26 (m, 1H).

***Exemplele 17 şi 18***

***2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil)-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-1 (17) şi***

***2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-2 (18)***




***Etapa 1. Sinteza 4-[({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetil)amino]-3-{[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}benzoatului de metil (C73).***

*O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniu hexafluorofosfat (566 mg, 1,49 mmol) s-a adăugat la un amestec de **P19** (340 mg, 1,24 mmol) in *N,N*-dimetilformamidă (10 ml) și amestecul a fost agitat la 25°C timp de 10 min. O soluție de **P10** (503 mg, 1,24 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (615 µl, 3,53 mmol) în *N,N* -dimetilformamidă (7,7 ml) s-a adăugat apoi și amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 16 h, după care a fost turnat în apă (10 ml) și extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost spălate secvențial cu soluție apoasă de clorură de amoniu (3 x 20 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (2 x 20 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vacuo*. După purificare folosind cromatografie pe silicagel (Gradient: 0% până la 5% metanol în acetat de etil) **C73** a fost obținut ca o gumă maro pal. Randament: 316 mg, 0,477 mmol, 38%, LCMS *m/z* 662,2+ $[M+H]^+$.

***Etapa 2. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de metil (C74).***

O soluție de **C73** (316 mg, 0,477 mmol) în acid acetic (14 ml) a fost menținută sub agitare la 55 °C timp de 16 h. Solventul a fost îndepărtat sub vid înaintat, iar reziduul a fost purificat utilizând cromatografie preparativă în strat subțire (Eluent: 10:1 diclormetan/metanol) pentru a se obține **C74** ca un ulei incolor. Randament: 200 mg, 0,310 mmol, 65%. LCMS *m/z* 644,3♦ $[M+H]^+$.

***Etapa 3. Sinteza 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de amoniu, ENT-1 (17) și a 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il)metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilatului de amoniu, ENT-2 (18).***

Un amestec de **C74** (150 mg, 0,233 mmol) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 M; 233 µl, 0,466 mmol) într-un amestec de metanol (3 ml) și tetrahidrofuran (3 ml) a fost agitat la 45 °C timp de 16 h. După ce amestecul de reacție a fost ajustat la pH 7 prin adăugare de acid clorhidric 1 M, acesta a fost concentrat *in vacuo* pentru a se obține un amestec de **17** și **18**. Acești enantiomeri au fost separați prin SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 µm; Faza mobilă: 1:1 dioxid de carbon /(etanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul enantiomer care eluează a fost desemnat ca ENT-1 (**17**), și al doilea enantiomer care eluează ca ENT-2 (**18**); ambele au fost izolate ca solide albe.

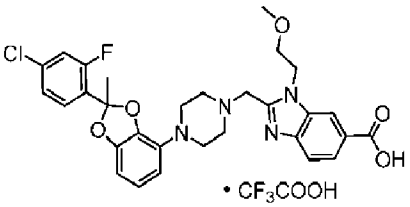
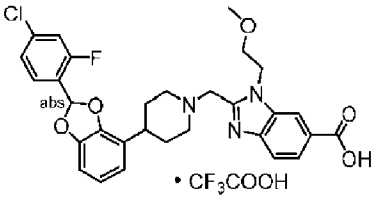
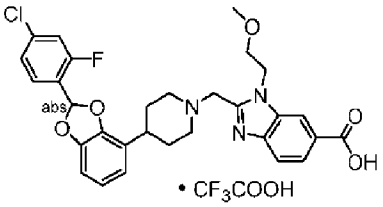
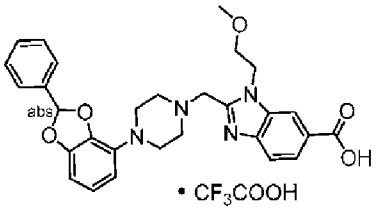
**17** Randament: 45,0 mg, 69,5 µmol, 30%, LCMS *m/z* 630,3+ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,15 (br s, 1H), 8,00 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2, 1Hz, 1H), 6,77 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 8,0, 7,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,67 -

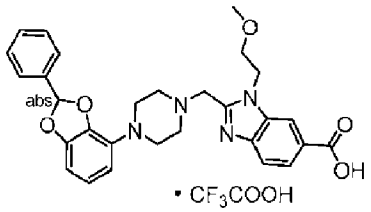
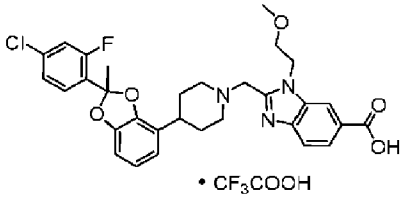
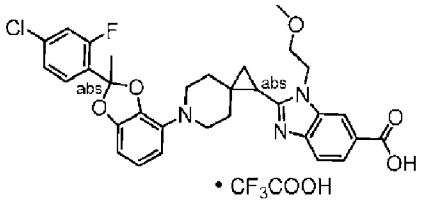
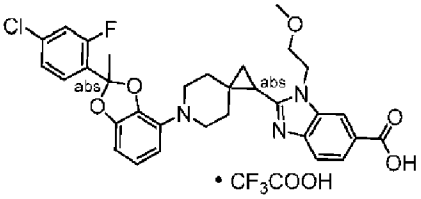
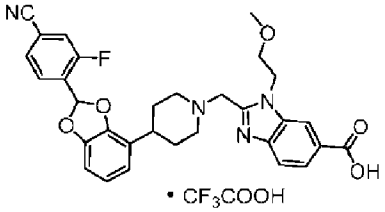
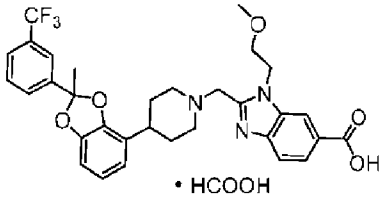
6,60 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,12 (q, $J$ = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 14,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 4H), 1,29 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H), Timp de retenție 5,66 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 150 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: metanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B în 5,5 min , apoi menținut la 40% B timp de 3,0 min; Debit: 2,5 ml/minut).

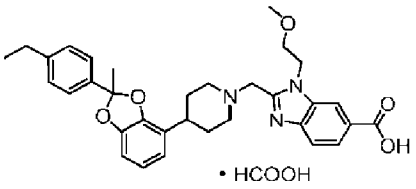
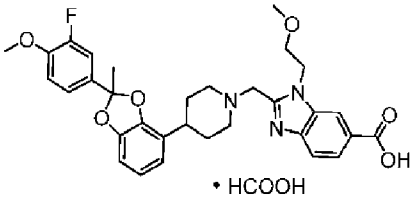
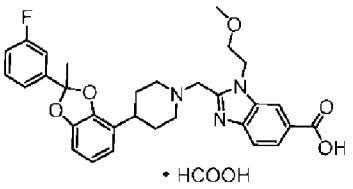
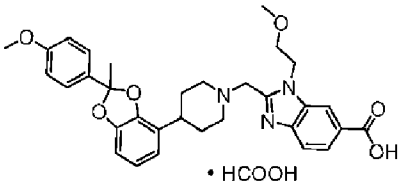
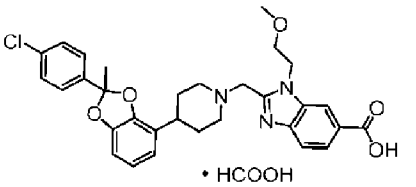
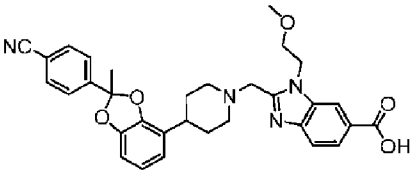
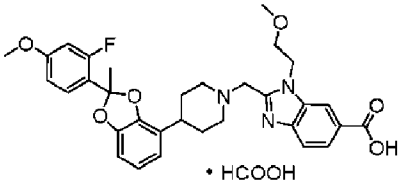
**18** Randament: 32,8 mg, 50,7 µmol, 22%, LCMS *m/z* 630,3+ $[M+H]^+$, $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J$ = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J$ = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, componentă a modelului ABC, $J$ = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, componentă a modelului ABC, $J$ = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,12 (q, $J$ = 7,3 Hz, 2H), 3,89 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 14, 1Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 7,4 Hz, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,82 - 1,60 (m, 4H), 1,29 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H). Timp de retenție 5,34 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **17**).

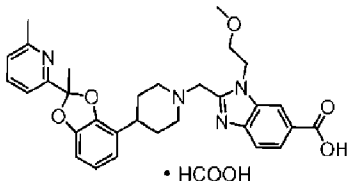
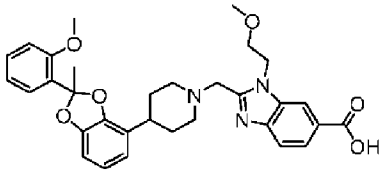
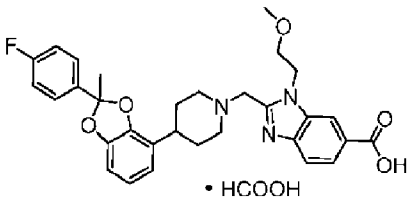
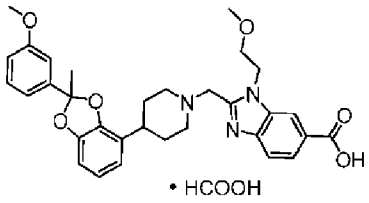
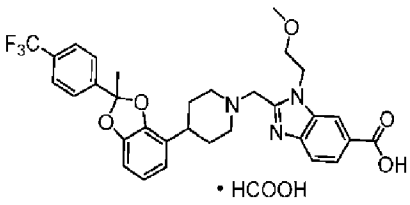
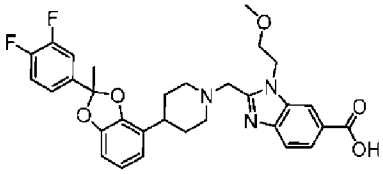
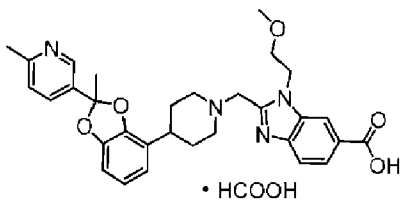
Compușii enumerați în Tabelul 1 au fost preparați utilizând proceduri analoge cu exemplele identificate în Tabelul 2 utilizând intermediarul(i) corespunzător(i) identificați în Tabelul 2. Compușii au fost purificați utilizând metodele discutate aici. Compușii finali pot fi izolați ca săruri neutre sau acide sau bazice.

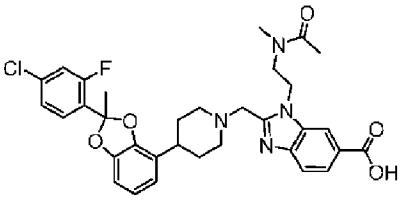
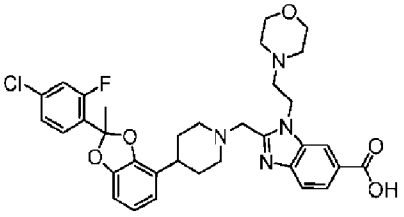
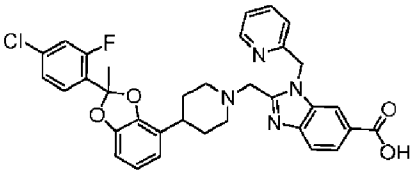
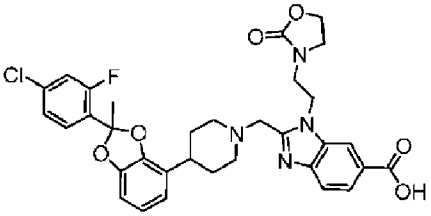
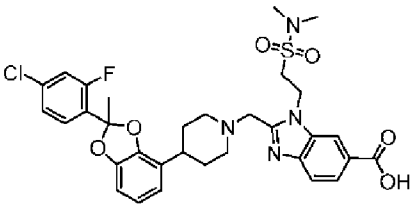
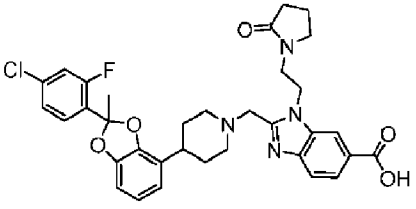
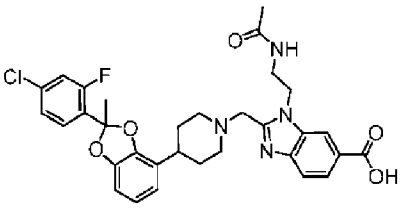
Tabelul 1. Structura și denumirea IUPAC pentru Exemplele 19 - 102

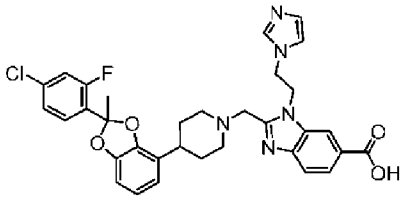
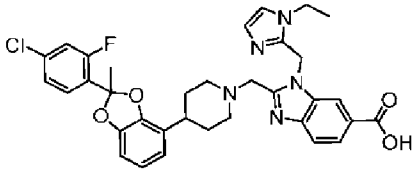
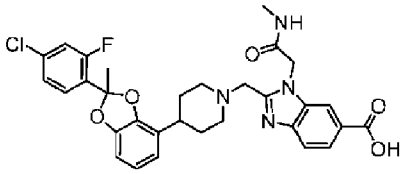
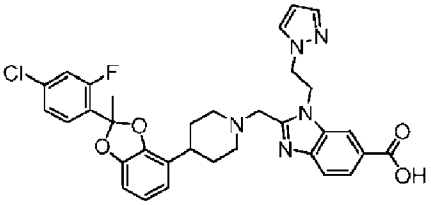
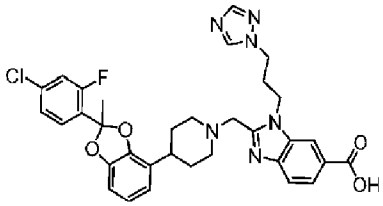
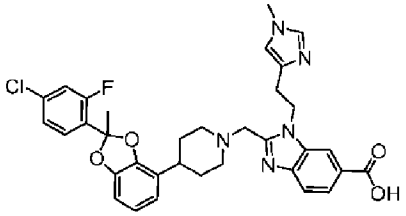
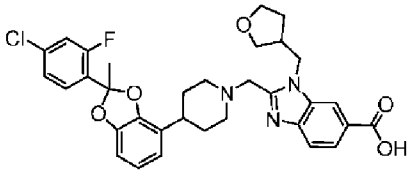
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 19 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare trifluoracetat |
| 20 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X2, sare trifluoracetat, [din **C77**; nota de subsol 1 din Tabelul 2] |
| 21 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X1, sare trifluoracetat, [din **C76**; nota de subsol 1 din Tabelul 2] |
| 22 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-{[4-(2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)piperazin-1-il]metil}-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X1, sare trifluoracetat, [din **P5**] |

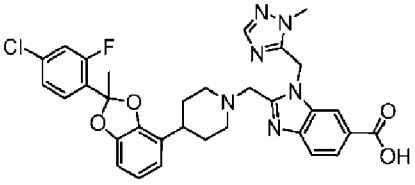
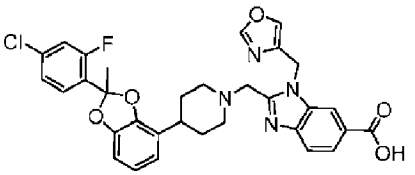
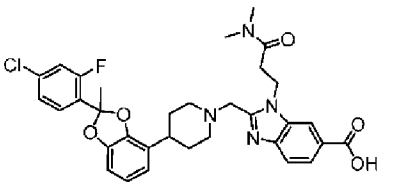
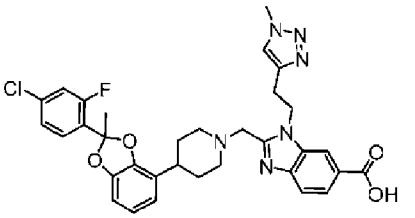
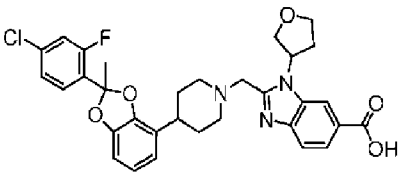
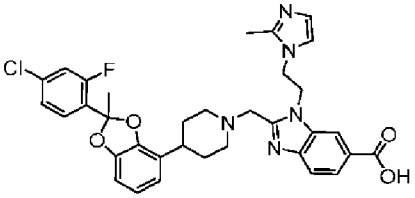
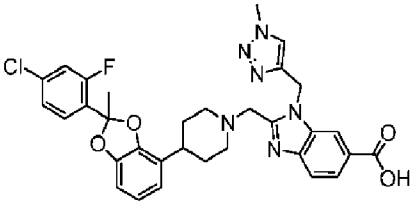
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 23 |  • $CF_3COOH$ ENT-X2 | Acid 1-(2-metoxietil)-2-{[4-(2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)piperazin-1-il]metil}-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X2, sare trifluoracetat, [din **P6**] |
| 24 |  • $CF_3COOH$ | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-*b*enzimidazol -6-carboxilic, sare trifluoracetat |
| 25 |  • $CF_3COOH$ DIAST-Z2 | Acid 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-Z2, sare trifluoracetat, [din **P17** prin intermediul **C79**; nota de subsol 2 din Tabelul 2] |
| 26 |  • $CF_3COOH$ DIAST-Z1 | Acid 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-Z1, sare trifluoracetat, [din **P17** prin intermediul **C78**; nota de subsol 2 din Tabelul 2] |
| 27 |  • $CF_3COOH$ | Acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare trifluoracetat |
| 28 |  • HCOOH | Acid 1-(2-metoxietil)-2-[(4-{2-metil-2-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3-benzodioxol-4-il}piperidin-1-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |

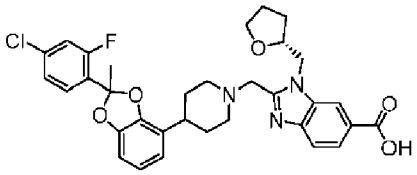
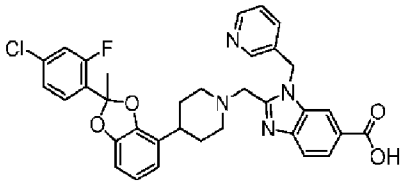
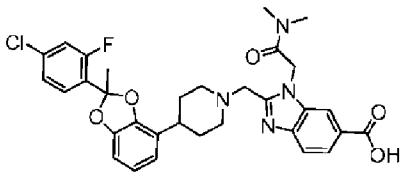
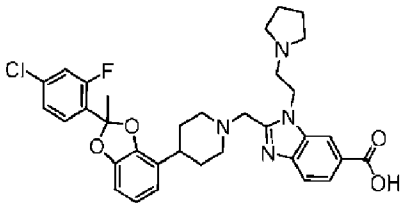
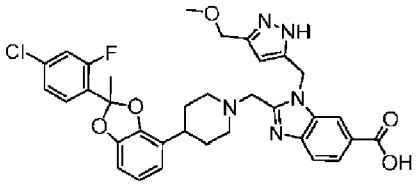
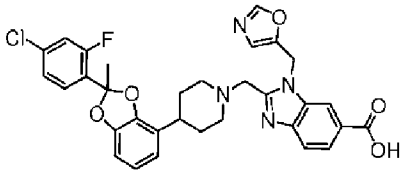
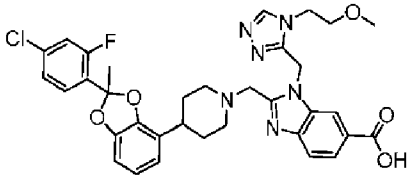
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 29 |  | Acid 2-({4-[2-(4-etilfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 30 |  | Acid 2-({4-[2-(3-fluor-4-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol -6-carboxilic, sare formiat |
| 31 |  | Acid 2-({4-[2-(3-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 32 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-(4-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 33 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 34 |  | Acid 2-({4-[2-(4-cianofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 35 |  | Acid 2-({4-[2-(2-fluor-4-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol -6-carboxilic, sare formiat |

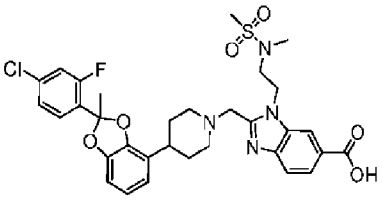
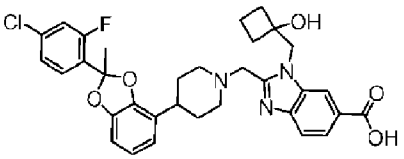
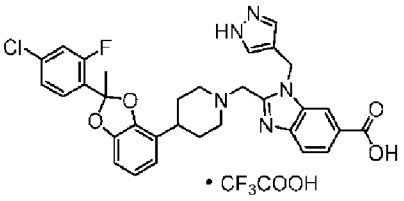
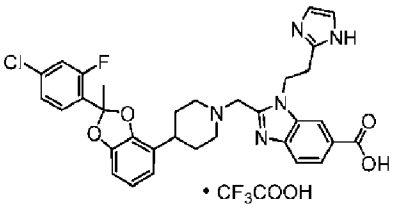
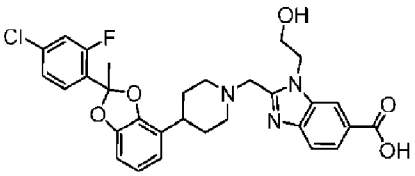
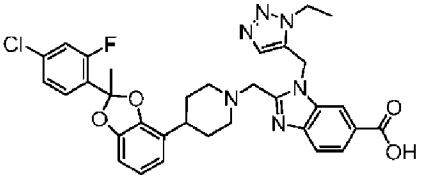
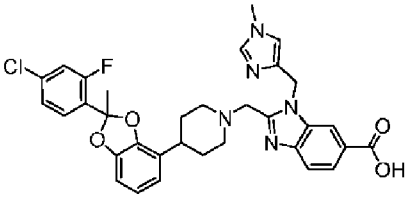
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 36 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 37 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-(2-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 38 |  | Acid 2-({4-[2-(4-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 39 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-(3-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 40 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-[(4-{2-metil-2-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3-benzodioxol-4-il}piperidin-1-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 41 |  | Acid 2-({4-[2-(3,4-difluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 42 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |

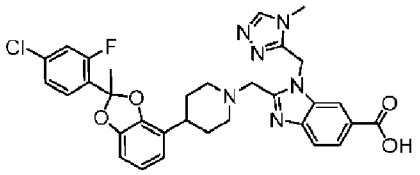
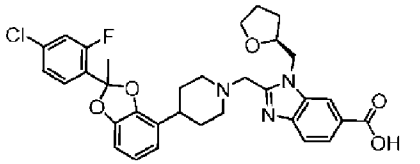
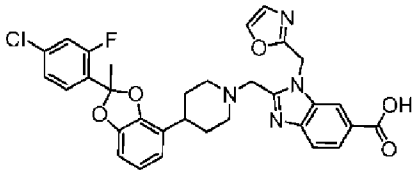
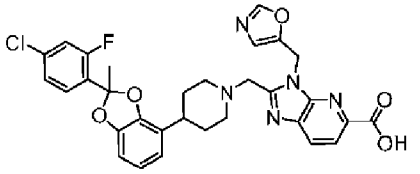
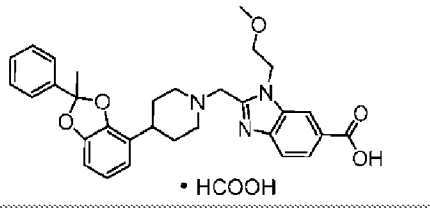
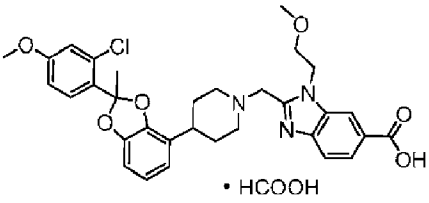
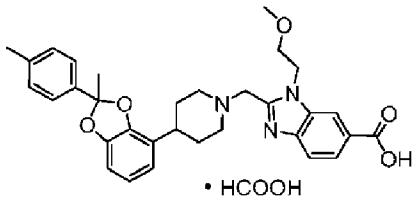
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 43 |  | Acid 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 44 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 45 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 46 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 47 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilsulfamoil)etil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 48 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(2-oxopirolidin-1-il)etil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 49 |  | Acid 1-[2-(acetilamino)etil]-2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol- 6-carboxilic |

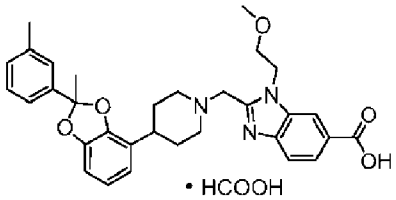
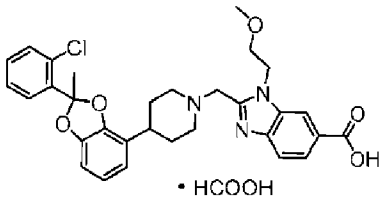
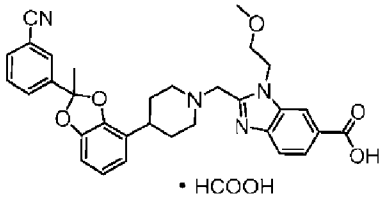
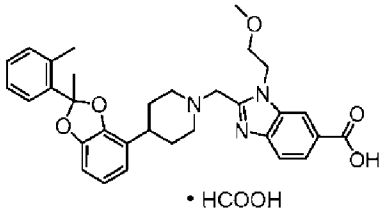
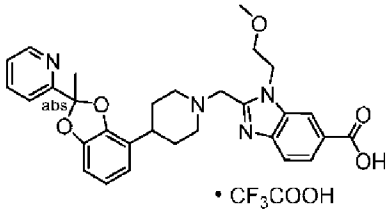
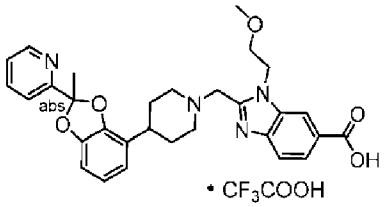
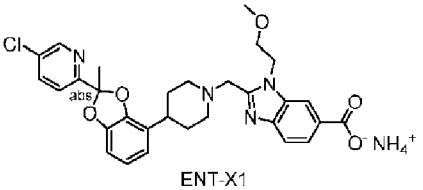
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 50 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 51 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 52 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 53 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 54 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 55 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 56 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |

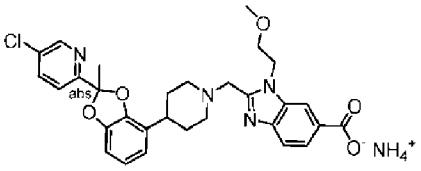
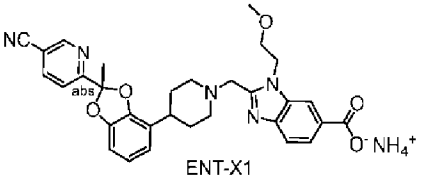
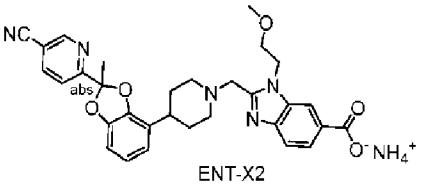
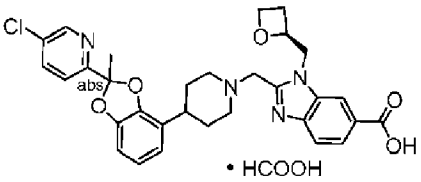
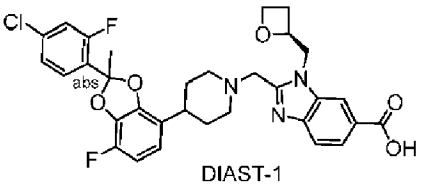
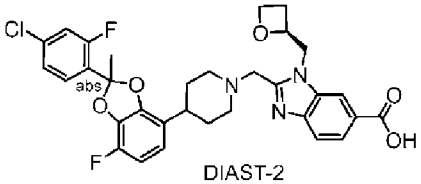
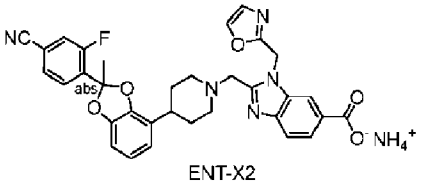
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 57 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 58 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 59 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 60 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 61 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 62 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 63 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |

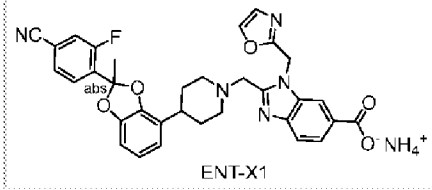
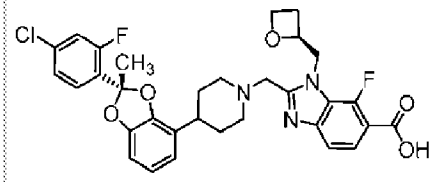
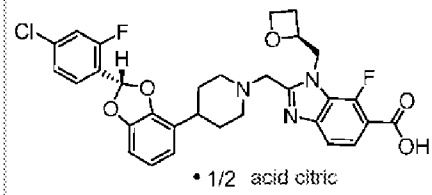
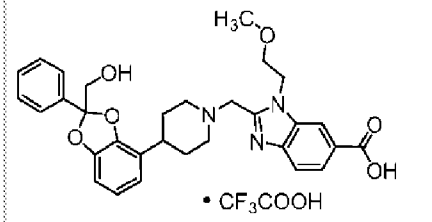
| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 64 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 65 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 66 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 67 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(pirolidin-1-il)etil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 68 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-{[3-(metoximetil)-1*H*-pirazol-5-il]metil}-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 69 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 70 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-{[4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |

| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 71 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 72 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 73 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare trifluoracetat |
| 74 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1*H*-imidazol-2-il)etil]-1*H*-benzi-midazol-6-carboxilic, sare trifluoracetat |
| 75 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 76 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 77 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |

| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 78 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic |
| 79 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 80 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic |
| 81 |  | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilic |
| 82 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-{[4-(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 83 |  | Acid 2-({4-[2-(2-clor-4-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 84 |  | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |

| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 85 |  • HCOOH | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 86 |  • HCOOH | Acid 2-({4-[2-(2-clorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 87 |  • HCOOH | Acid 2-({4-[2-(3-cianofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 88 |  • HCOOH | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare formiat |
| 89 |  • $CF_3COOH$ ENT-X2 | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X2, sare trifluoracetat [din **C81**; nota de subsol 7 din Tabelul 2] |
| 90 |  • $CF_3COOH$ ENT-X1 | Acid 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, ENT-X1, sare trifluoracetat [din **C80**; nota de subsol 7 din Tabelul 2] |
| 91 |  ENT-X1 | 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-X1 [din **P8**] |

| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 92 |  ENT-X2 | 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-X2 [din **P9**] |
| 93 |  ENT-X1 | 2-({4-[2-(5-cianopiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-X1 [din **P8**] |
| 94 |  ENT-X2 | 2-({4-[2-(5-cianopiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-X2 [din **P9**] |
| 95 |  DIAST-X1 | Acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X1 [din **P8**] |
| 96 |  DIAST-1 | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-1 [nota de subsol 10 din Tabelul 2] |
| 97 |  DIAST-2 | Acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-2 [nota de subsol 10 din Tabelul 2] |
| 98 |  ENT-X2 | 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-X2 [din **C83**; nota de subsol 12 din Tabelul 2] |

| Ex. Nr. | Structura | Denumire IUPAC |
|---|---|---|
| 99 |  ENT-X1 | 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat de amoniu, ENT-X1 [din **C82**; nota de subsol 12 din tabelul 2] |
| 100 |  • 1/2 acid citric | Acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare hemicitrat [din **P3**] |
| 101 |  • 1/2 acid citric | Acid 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare hemicitrat [din **C48**] |
| 102 |  • $CF_3COOH$ | Acid 2-({4-[2-(hidroximetil)-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic, sare trifluoracetat |

Tabelul 2. Metoda de preparare și datele fizico-chimice pentru Exemplele 19 – 102.

| Ex. Nr. | Metodă | $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* $[M+H]^+$ sau timpul de retenție HPLC; Spectrul de masă *m/z* $[M+H]^+$ (dacă nu se indică altfel) |
|---|---|---|
| 19 | **Exemplele 15** și **16**; **C4, P12** | 8,39 (br s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 10,9, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,66 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 8H), 3,30 (s, 3H^^), 2,05 (s, 3H); 581,0 |
| 20 | **Exemplele 4** și **5**[1]; **C43**, **P11** | 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,60 (br t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,37 - 2,12 (m, 4H); 566,0◆ |
| 21 | **Exemplele 4** și **5**[1]; **C43**, **P11** | 8,32 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (br dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,60 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,90 (br d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,74 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 2H), 3,38 (br dd, *J* = 12,6, 12,5 |
| | | |

| Ex. Nr. | Metodă | $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* $[M+H]^+$ sau timpul de retenție HPLC; Spectrul de masă *m/z* $[M+H]^+$ (dacă nu se indică altfel) |
|---|---|---|
| | | Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (tt, *J* = 11,9, 4,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,11 (m, 4H); 566,0+ |
| 22 | **Exemplele 1** și **2**; **P12, P5** | 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,4, 4,3 Hz, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 8H), 3,28 (s, 3H); 515,1 |
| 23 | **Exemplele 1** și **2**; **P12**, **P6** | 8,37 (br s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 1H), 6,61 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,59 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 8H), 3,29 (s, 3H); 515,1 |
| 24 | **Exemplele 4** și **5**; **C13, P11** | 8,33 (dd, *J* = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 8,4, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H^^), 3,10 (tt, *J* = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 4H), 2,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); 580,1+ |
| 25 | **Exemplele 15** și **16$^2$**; **C4, P17** | 8,51 (dd, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 8,4, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 2H), 4,9 - 4,73 (m, 2H^), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,3 (m, 1H^^), 3,25 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), ), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,31 (br d, *J* = 13 Hz, 1H); 592,3+ |
| 26 | **Exemplele 15** și **16$^2$**; **C4**, **P17** | 8,53 - 8,50 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,3, 8,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,3, 7,9 Hz, 1H), 6,52 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,9 - 4,74 (m, 2H^), 3,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,01 (br s, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 1H); 592,3+ |
| 27 | **Exemplele 4** și **5$^3$**; **P11** | 8,32 (br s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,73 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,67 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,87 (br d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,39 - 3,3 (m, 2H^^), 3,29 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,35 - 2,10 (m, 4H); 557,1 |
| 28 | **Exemplul 11; P14** | 3,08 min$^4$; 596 |
| 29 | **Exemplul 11; P14** | 3,12 min$^4$; 556 |
| 30 | **Exemplul 11; P14** | 2,90 min$^4$; 576 |
| 31 | **Exemplul 11; P14** | 2,92 min$^4$; 546 |
| 32 | **Exemplul 11; P14** | 2,88 min$^4$; 558 |
| 33 | **Exemplul 11; P14** | 3,04 min$^4$; 562 |
| 34 | **Exemplul 11; P14** | 2,99 min$^5$; 553 |

| Ex. Nr. | Metodă | $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* $[M+H]^+$ sau timpul de retenție HPLC; Spectrul de masă *m/z* $[M+H]^+$ (dacă nu se indică altfel) |
|---|---|---|
| 35 | **Exemplul 11; P14** | 2,92 min[4]; 576 |
| 36 | **Exemplul 11; P14** | 2,81 min[5]; 543 |
| 37 | **Exemplul 11; P14** | 2,90 min[4]; 558 |
| 38 | **Exemplul 11; P14** | 2,91 min[4]; 546 |
| 39 | **Exemplul 11; P14** | 2,89 min[4]; 558 |
| 40 | **Exemplul 11; P14** | 3,11 min[4]; 596 |
| 41 | **Exemplul 11; P14** | 2,97 min[4]; 564 |
| 42 | **Exemplul 11; P14** | 2,40 min[5]; 543 |
| 43 | **Exemplul 12; P10** | 2,70 min[4]; 621 |
| 44 | **Exemplul 12; P10** | 2,49 min[4]; 635 |
| 45 | **Exemplul 12; P10** | 2,79 min[4]; 613 |
| 46 | **Exemplul 12; P10** | 2,71 min[4]; 635 |
| 47 | **Exemplul 12; P10** | 2,85 min[4]; 657 |
| 48 | **Exemplul 12; P10** | 2,71 min[4]; 633 |
| 49 | **Exemplul 12; P10** | 2,66 min[4]; 607 |
| 50 | **Exemplul 12; P10** | 2,43 min[4]; 616 |
| 51 | **Exemplul 12; P10** | 2,74 min[4]; 630 |
| 52 | **Exemplul 12; P10** | 2,73 min[4]; 593 |
| 53 | **Exemplul 12; P10** | 2,79 min[4]; 616 |
| 54 | **Exemplul 12; P10** | 2,67 min[4]; 631 |
| 55 | **Exemplul 12; P10** | 2,44 min[4]; 630 |
| 56 | **Exemplul 12; P10** | 2,77 min[4]; 606 |
| 57 | **Exemplul 12; P10** | 2,72 min[4]; 617 |
| 58 | **Exemplul 12; P10** | 2,78 min[4]; 603 |
| 59 | **Exemplul 12; P10** | 2,82 min[4]; 621 |
| 60 | **Exemplul 12; P10** | 2,74 min[4]; 631 |
| 61 | **Exemplul 12; P10** | 2,76 min[4]; 592 |
| 62 | **Exemplul 12; P10** | 2,45 min[4]; 630 |
| 63 | **Exemplul 12; P10** | 2,78 min[4]; 617 |
| 64 | **Exemplul 12; P10** | 2,84 min[4]; 606 |
| 65 | **Exemplul 12; P10** | 2,56 min[4]; 613 |
| 66 | **Exemplul 12; P10** | 2,75 min[4]; 607 |
| 67 | **Exemplul 12; P10** | 2,48 min[4]; 619 |
| 68 | **Exemplul 12; P10** | 2,75 min[4]; 646 |
| 69 | **Exemplul 12; P10** | 2,73 min[4]; 603 |
| 70 | **Exemplul 12; P10** | 2,86 min[5]; 661 |

| Ex. Nr. | Metodă | $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* $[M+H]^+$ sau timpul de retenție HPLC; Spectrul de masă *m/z* $[M+H]^+$ (dacă nu se indică altfel) |
|---|---|---|
| 71 | **Exemplul 12; P10** | 2,77 min[4]; 657 |
| 72 | **Exemplul 12; P10** | 2,79 min[4]; 606 |
| 73 | **Exemplul 12; P10** | 2,70 min[4]; 602 |
| 74 | **Exemplul 12; P10** | 2,45 min[4]; 616 |
| 75 | **Exemplul 13; P10** | 2,92 min[4]; 566 |
| 76 | **Exemplul 13; P10** | 2,99 min[4]; 631 |
| 77 | **Exemplul 13; P10** | 2,94 min[4]; 616 |
| 78 | **Exemplul 13; P10** | 3,08 min[5]; 617 |
| 79 | **Exemplul 13; P10** | 3,09 min[4]; 606 |
| 80 | **Exemplul 13; P10** | 3,02 min[4]; 603 |
| 81 | **Exemplul 13; P10** | 3,10 min[5]; 604 |
| 82 | **Exemplul 11; P14** | 2,87 min[4]; 528 |
| 83 | **Exemplul 11; P14** | 3,00 min[4]; 592 |
| 84 | **Exemplul 11; P14** | 2,99 min[4]; 542 |
| 85 | **Exemplul 11; P14** | 2,98 min[4]; 542 |
| 86 | **Exemplul 11; P14** | 2,97 min[4]; 562 |
| 87 | **Exemplul 11; P14** | 2,97 min[5]; 553 |
| 88 | **Exemplul 11; P14** | 2,90 min[4]; 542 |
| 89 | **Exemplele 4** și **5**[6,7]; **P11** | 8,63 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 7,9, 1,1, 1,0 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 2H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 3H); 529,3 |
| 90 | **Exemplele 4** și **5**[6,7]; **P11** | 8,63 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 8,0, 1,1, 1,0 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H^^), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), ), 2,05 (s, 3H); 529,3 |
| 91 | **Exemplele 6** și **7**; **P8, P11** | 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 2H), 4,67 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (t, *J* = 5, 1Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,98 - 1,77 (m, 4H); 563,3+ |
| 92 | **Exemplele 6** și **7**; **P9, P11** | 8,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 4,67 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,76 |

| Ex. Nr. | Metodă | $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* $[M+H]^+$ sau timpul de retenție HPLC; Spectrul de masă *m/z* $[M+H]^+$ (dacă nu se indică altfel) |
|---|---|---|
| | | (tt, *J* = 11,8, 4 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,97 - 1,78 (m, 4H); 563,3+ |
| 93 | **Exemplele 8 și 9[8]; P8, P11** | 8,97 (dd, *J* = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 - 1,76 (m, 4H); 554,4 |
| 94 | **Exemplele 8 și 9[8]; P9, P11** | 8,97 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 - 1,76 (m, 4H); 554,4 |
| 95 | **Exemplul 10; P8, P15** | 8,61 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 2H), 5,32 - 5,24 (m, 1H), 4,9 - 4,83 (m, 1H^), 4,71 (dd, *J* = 15,4, 2,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 9,2, 6,0, 5,9 Hz, 1H), 4,03 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 13,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 49,7 Hz, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 - 1,79 (m, 4H); 574,9◆ |
| 96 | **Exemplele 6 și 7[9,10]; P15** | 7,01 min[11]; 610,5◆ |
| 97 | **Exemplele 6 și 7[9,10]; P15** | 7,89 min[11]; 610,5◆ |
| 98 | **C54[12]** | 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (br d, componenta modelului ABC, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,94 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 17,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,05 (br s, 3H), 1,80 - 1,58 (m, 4H); 594,3 |
| 99 | **C54[12]** | 8,23 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, componentă a modelului ABC, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (br d, componenta modelului ABC, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,94 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 17,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,05 (br s, 3H), 1,80 - 1,58 (m, 4H); 594,3 |
| 100 | **Exemplul 7, acid liber[13]; P3, C29** | vârfuri caracteristice: 7,80 (dd, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 10,9, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (brdd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 4,99 (dd, *J* = 15,5, 7,1 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,6, 2,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,47 (ddd, *J* = 9,1, 6,0, 6,0 Hz, 1H), 4,31 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 14,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 33,3 Hz, 2H), 3,40 (br d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,65 (m, 4H), 2,82 (cvartet |

| Ex. Nr. | Metodă | $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ; Spectrul de masă, ion observat *m/z* $[M+H]^+$ sau timpul de retenție HPLC; Spectrul de masă *m/z* $[M+H]^+$ (dacă nu se indică altfel) |
|---|---|---|
| | | AB, $J_{AB}$ = 15,5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 37,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 1,87 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); 610,0+ |
| 101 | **Exemplul 5, acid liber**[13]**; C48, C29** | vârfuri caracteristice: 7,79 (dd, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 4,95 (dd, *J* = 15,4, 7,1 Hz, 1H), 4,77 (br d, *J* = 15, 1Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,44 (ddd, *J* = 9,1, 5,9, 5,9 Hz, 1H), 4,28 (cvartet AB, $J_{AB}$ = 14,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 31,7 Hz, 2H), 3,37 (brd, *J* = 12,3 Hz, 1H^^), 2,92 - 2,61 (m, 4H), 2,82 (cvartetul AB, $J_{AB}$ = 15,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 37, 1Hz, 2H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,12 - 1,89 (m, 4H); 596,1◆ |
| 102 | **Exemplele 4 și 5**[14]**; P11** | 8,34 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 4H), 3,76 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), ); 544,2 |
| ^zona este presupusă, vârful este parțial ascuns de vârful apei<br>^^zona este presupusă, vârful este parțial ascuns de vârful solventului<br>+Modelul izotopului clorului observat | | |

1. Esterul metilic racemic [metil 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat] a fost separat în enantiomerii săi componenți prin SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 μm; Faza mobilă: 7:3 dioxid de carbon / (2-propanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul enantiomer care eluează, ENT-1 (**C76**), a fost folosit în sinteza din **Exemplul 21,** și al doilea enantiomer care eluează, ENT-2 (**C77**), a fost convertit în **Exemplul 20**. **C76** timp de retenție: 5,72 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4,6 × 150 mm, 3 μm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: 2-propanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B peste 5,5 min, apoi menținut la 40% B timp de 3,0 min; Debit: 2,5 ml/minut). **C77** timp de retenție: 6,01 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **C76**).

2. Esterul metilic (metil 2-{6-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il} -1-(2-metoxietil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat) derivat din cuplarea **C4** și **P17** a fost separat în stereoizomerii săi componenți la dioxolan prin SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 μm; Faza mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (etanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul izomer care eluează, DIAST-1 (**C78**), a fost convertit în **Exemplul 26;** prin examinarea datelor $^1$H RMN, acest material a fost enantiomerul **Exemplului 15.** Al doilea izomer care eluează, DIAST-2 (**C79**), a fost folosit în sinteza **Exemplului 25;** prin examinarea datelor $^1$H RMN, acest material a fost enantiomerul **Exemplului 16. C78** timp de retenție: 3,60 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 100 mm, 3 μm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: etanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B peste 4,5 min, apoi menținut la 40% B timp de 2,5 min; Debit: 2,8 ml/minut), **C79** timp de retenție: 3,82 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **C78**).

3. 4-(4-Bromo-1,3-benzodioxol-2-il)-3-fluorobenzonitril a fost preparat prin tratarea 3-fluor-4-formilbenzonitril și 3-bromobenzen-1,2-diol cu *p*-acid toluensulfonic în toluen, cu îndepărtarea apei folosind un aparat Dean-Stark, Acest material a fost apoi reacționat cu [1-(*terț* butoxicarbonil)piperidin-4-il](iodo)zinc în prezența [1,1'-bis(difenilfosfino)fero-cen]dicloropaladiu(II) și iodurii de cupru(i), urmat de scindarea esterului folosind *p*-acid toluensulfonic, pentru a produce 3-fluor-4-[4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]benzonitrilul necesar.

4. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 mm, 5 μm; Faza mobilă A: 0,0375% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: 0,01875% acid trifluoracetic în acetonitril; Gradient: 10% până la 100% B în 4,0 min; Debit: 0,8 ml/minut

5. Condiții pentru HPLC analitică. Coloană: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 mm, 5 μm; Faza mobilă A: 0,0375% acid trifluoracetic în apă; Faza mobilă B: 0,01875% acid trifluoracetic în acetonitril; Gradient: 1% până la 5% B în 0,6 min; 5% până la 100% B în 3,4 min; Debit: 0,8 ml/minut.

6. *terț*-butil 4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilatul a fost sintetizat din 3-bromobenzen-1,2-diol și 2-etinilpiridină utilizând procedura descrisă pentru sinteza **C12** în **Prepararea P7.** Hidrogenarea ulterioară pe paladiu pe cărbune, urmată de tratare cu acid clorhidric în acetat de etil, a produs necesarul de 2-[2-metil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]piridină, sare clorhidrat.

7. Esterul metilic racemic [metil 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat] a fost separat în enantiomerii săi componenți prin SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Faza mobilă: 65:35 dioxid de carbon / (etanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul enantiomer care eluează ENT-1 (**C80**) a fost folosit în sinteza din **Exemplul 90,** și al doilea enantiomer care eluează ENT-2 (**C81**) a fost convertit în **Exemplul 89. C80** timp de retenție: 4,11 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 × 100 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: etanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% până la 40% B peste 4,5 min, apoi menținut la 40% B timp de 2,5 min; Debit: 2,8 ml/minut). **C81** timp de retenție: 4,62 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **C80**).

8. Conversia de **P8** și **P9** la derivații ciano-substituiți corespunzători a fost efectuată folosind metoda descrisă pentru sinteza de **P4** din **P2** în **Prepararea P4.**

9. Tratarea 1-(4-clor-2-fluorfenil)etanonei cu ortoformiat de trimetil și *p*-acidul toluensulfonic a furnizat 4-clor-1-(1,1-dimetoxietil)-2-fluorbenzen, care a reacționat cu 3-brom-6-fluorbenzen-1,2-diol în prezență de *p*- acid toluensulfonic pentru a se obține 4-brom-2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol. Acest material a fost transformat în *terț*-butil 4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilatul necesar folosind metoda descrisă în **Prepararea P1** pentru sinteza de **P1** din **C2**.

10. Separarea stereoizomerilor la dioxolan în **96** și **97** a fost efectuată folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 5 µm; Faza mobilă: 3:1 dioxid de carbon / (2-propanol care conține 0,2% hidroxid de amoniu)]. Primul izomer care eluează a fost desemnat ca DIAST-1 (**96**) și al doilea izomer care eluează ca DIAST-2 (**97**).

11. Condiții pentru SFC analitic. Coloană: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 × 100 mm, 5 µm; Faza mobilă: dioxid de carbon 7:3 / (2-propanol conținând 0,2% hidroxid de amoniu); Debit: 1,5 ml/minut; Contrapresiune: 150 bar.

12. *terț*-butil 2-(clorometil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat a fost sintetizat din *terț*-3-fluor-4-nitrobenzoat de butil și 1-(1,3-oxazol-2-il)metanamină, folosind metoda descrisă pentru sinteza **P11.** Reacția ulterioară cu **C54** a fost efectuată folosind trietilamină pentru a permite *terț*-butil 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilat, care a fost separat în enantiomerii săi componenți folosind SFC [Coloană: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 µm; Faza mobilă: 55:45 dioxid de carbon / (etanol care conține 0,1% hidroxid de amoniu)]. Primul enantiomer care eluează ENT-1 (**C82**) a fost folosit în sinteza de **99,** și al doilea enantiomer care eluează ENT-2 (**C83**) a fost convertit în **98**. **C82** timp de retenție: 1,47 min (Coloană: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; Faza mobilă A: dioxid de carbon; Faza mobilă B: metanol care conține 0,05% dietilamină; Gradient: 5% B timp de 0,2 min, apoi 5% până la 40% B peste 1,4 min, apoi menținut la 40% B timp de 1,05 min; Debit: 4 ml/minut), **C83** timp de retenție: 1,85 min (condiții SFC analitice identice cu cele utilizate pentru **C82**).

13. Reacția 1-bromo-2,3-difluor-4-nitrobenzen cu cianura de cupru (I) în 1-metilpirolidin-2-onă la temperatură ridicată a furnizat 2,3-difluor-4-nitrobenzonitril, care a fost supus la clorură de tionil și metanol pentru a se obține 2,3-difluor-4-nitrobenzoat de metil. Acest material a fost transformat, prin utilizarea **C29,** în metil 2-(clorometil)-7-fluor-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilatul necesar, prin metoda descrisă în **Prepararea P11** pentru sinteza de **P11** din 3-fluor-4-nitrobenzoat de metil.

14. [2-fenil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]metanolul necesar a fost sintetizat din acetat de 2-oxo-2-feniletil, prin analogie cu metoda descrisă pentru sinteza de **C13.**

**CHO GLP-1R Clona H6 - Testul 1**

Activitatea agonistului mediată de GLP-1R a fost determinată cu un test funcțional pe bază de celule utilizând un kit de detecție HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) cAMP (cAMP HI Range Assay Kit; CisBio cat #62AM6PEJ) care măsoară nivelurile de cAMP în celulă. Metoda este un imunotest competitiv între cAMP nativ produs de celule și cAMP exogen marcat cu colorantul d2. Legarea trasorului este vizualizată de un mAb anti- cAMP marcat cu Cryptate. Semnalul specific (adică transferul de energie) este invers proporțional cu concentrația de cAMP fie în proba standard, fie în cea experimentală.

Secvența de codificare a GLP-1R uman (NCBI Reference Sequence NP_002053,3, inclusiv varianta naturală Gly168Ser) a fost subclonată în pcDNA3 (Invitrogen) și a fost izolată o linie celulară care exprimă stabil receptorul (denumită Clona H6). Analize de legare la saturație (procedura de testare de

filtrare) folosind $^{125}$I-GLP-$1_{7-36}$ (Perkin Elmer) a arătat că membranele plasmatice derivate din această linie celulară exprimă o densitate mare GLP-1R ($K_d$: 0,4 nM, $B_{max}$: 1900 fmol/mg proteină),

Celulele au fost îndepărtate din crioconservare, resuspendate în 40 ml de soluție salină tamponată cu fosfat Dulbecco (DPBS - Lonza Cat # 17-512Q) și centrifugate la 800 x g timp de 5 min la 22 °C. Peletul celular a fost apoi resuspendat în 10 ml de mediu de creștere [DMEM/F12 1:1 Amestec cu HEPES, L-Gln, 500 ml (DMEM/F12 Lonza Cat # 12-719F), 10% ser fetal bovin inactivat la căldură (Gibco Cat # 16140-071), 5 ml de 100X Pen-Strep (Gibco Cat # 15140-122), 5 ml de 100X L-glutamină (Gibco Cat # 25030-081) și 500 µg/ml Geneticină (G418) (Invitrogen #10131035)]. O probă de 1 ml de suspensie celulară în mediu de creștere a fost numărată pe un Becton Dickinson ViCell pentru a determina viabilitatea celulară și numărul de celule per ml. Suspensia de celule rămasă a fost apoi ajustată cu mediu de creștere pentru a furniza 2000 de celule viabile per godeu utilizând un distribuitor de reactiv Matrix Combi Multidrop și celulele au fost distribuite într-o placă de analiză albă cu 384 de godeuri tratată cu cultură de țesut (Corning 3570). Placa de testare a fost apoi incubată timp de 48 de h la 37 °C într-un mediu umidificat în 5% dioxid de carbon.

Concentrații variate ale fiecărui compus de testat (în DMSO) au fost diluate în tampon de testare (HBSS cu calciu/magneziu (Lonza/BioWhittaker cat # 10-527F) /0,1% BSA (Sigma Aldrich cat # A7409-1L)/20 mM HEPES (Lonza/BioWhittaker cat #17-737E) conținând 100 µM 3-izobutil-1-metilxantina (IBMX; Sigma cat # I5879) Concentrația finală de DMSO este de 1%,

După 48 de h, mediul de creștere a fost îndepărtat din godeurile plăcii de testare și celulele au fost tratate cu 20 µl de compus diluat în serie în tampon de testare timp de 30 de min la 37 °C într-un mediu umidificat în dioxid de carbon 5%. După incubarea de 30 de min, 10 µl de cAMP d2 marcat și 10 µl de anticorp anti-AMPc (ambele diluate 1:20 în tampon de liză celulară; așa cum este descris în protocolul de testare al producătorului) au fost adăugate în fiecare godeu al plăcii de testare. Plăcile au fost apoi incubate la temperatura camerei și după 60 de min, modificările semnalului HTRF au fost citite cu un cititor de plăci multi-etichetă Envision 2104 utilizând excitație de 330 nm și emisii de 615 și 665 nm. Datele brute au fost convertite la nM cAMP prin interpolare dintr-o curbă standard de cAMP (așa cum este descris în protocolul de testare al producătorului) și efectul procentual a fost determinat în raport cu o concentrație de saturare a agonistului complet GLP-$1_{7-35}$ (1 µm) inclus pe fiecare placă. Determinările $EC_{50}$ au fost făcute din curbele doză-răspuns agonist analizate cu un program de ajustare a curbei utilizând o ecuație de răspuns la doză logistică cu 4 parametri.

**CHO GLP-1R Clona C6 - Testul 2**

Activitatea agonistului mediată de GLP-1R a fost determinată cu un test funcțional pe bază de celule utilizând un kit de detecție HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) cAMP (cAMP HI Range Assay Kit; Cis Bio cat #62AM6PEJ) care măsoară nivelurile de cAMP în celulă. Metoda este un imunotest competitiv între cAMP nativ produs de celule și cAMP exogen marcat cu colorantul d2. Legarea trasorului este vizualizată de un mAb anti-cAMP marcat cu Cryptate. Semnalul specific (adică transferul de energie) este invers proporțional cu concentrația de cAMP fie într-o probă standard, fie într-o probă experimentală.

Secvența de codificare a GLP-1R uman (NCBI Reference Sequence NP_002053,3, inclusiv varianta naturală Leu260Phe) a fost subclonată în pcDNA5-FRT-TO și o linie celulară clonală CHO care exprimă stabil o densitate scăzută a receptorului a fost izolată folosind Flp-In™ T-Rex™ Sistem, așa cum este descris de producător (ThermoFisher). Analize de legare la saturație (procedura de testare de filtrare) folosind $^{125}$I-GLP-1 (Perkin Elmer) a arătat că membranele plasmatice derivate din această linie celulară (clona desemnată C6) exprimă o densitate scăzută a GLP-1R ($K_d$: 0,3 nM, $B_{max}$: 240 fmol/mg proteină), în raport cu linia celulară a clonei H6.

Celulele au fost îndepărtate din crioconservare, resuspendate în 40 ml de soluție salină tamponată cu fosfat Dulbecco (DPBS - Lonza Cat # 17-512Q) și centrifugate la 800 x g timp de 5 min la 22 °C. DPBS a fost aspirat, iar peletul celular a fost resuspendat în 10 ml de mediu de creștere complet (DMEM:F12 1:1 Amestec cu HEPES, L-Gln, 500 ml (DMEM/F12 Lonza Cat # 12-719F), 10% ser fetal bovin inactivat termic (Gibco Cat # 16140-071), 5 ml de 100X Pen-Strep (Gibco Cat # 15140-122), 5 ml de 100X L-Glutamină (Gibco Cat # 25030-081), 700 µg/m Higromicină (Invitrogen Cat # 10687010) și 15 µg/ml Blasticidin (Gibco Cat # R21001). O probă de 1 ml de suspensie celulară în mediu de creștere a fost numărată pe un Becton Dickinson ViCell pentru a determina viabilitatea celulară și numărul de celule per ml. Restul suspensiei celulare a fost apoi ajustat cu mediu de creștere pentru a furniza 1600 de celule viabile per godeu folosind un distribuitor de reactiv Matrix Combi Multidrop, iar celulele au fost distribuite într-o placă de analiză albă cu 384 de godeuri tratată cu cultură de țesut (Corning 3570). Placa de analiză a fost apoi incubată pentru 48 de h la 37°C într-un mediu umidificat (95% $O_2$, 5% $CO_2$)

Concentrații variate ale fiecărui compus de testat (în DMSO) au fost diluate în tampon de analiză [HBSS cu calciu/magneziu (Lonza/BioWhittaker cat # 10-527F) /0,1% BSA (Sigma Aldrich cat # A7409-

1L)/20 mM HEPES (Lonza/BioWhittaker cat #17-737E)] conţinând 100 µm 3-izobutil-1-metilxantina (IBMX; Sigma cat # I5879). Concentraţia finală de DMSO în amestecul compus/tampon de testare este de 1%.

După 48 de h, mediul de creştere a fost îndepărtat din godeurile plăcii de testare şi celulele au fost tratate cu 20 µl de compus diluat în serie în tampon de testare timp de 30 de min la 37 °C într-un mediu umidificat (95% $O_2$, 5% $CO_2$), După incubarea de 30 de min, 10 µl de cAMP d2 marcat şi 10 µl de anticorp anti- cAMP (ambele diluate 1:20 în tampon de liză celulară; aşa cum este descris în protocolul de testare al producătorului) au fost adăugate în fiecare godeu al plăcii de testare. Plăcile au fost apoi incubate la temperatura camerei şi după 60 de min, modificările semnalului HTRF au fost citite cu un cititor de plăci multi-etichetă Envision 2104 utilizând excitaţie de 330 nm şi emisii de 615 şi 665 nm. Datele brute au fost convertite în cAMP nM prin interpolare dintr-o curbă standard de cAMP (aşa cum este descris în protocolul de testare al producătorului) şi efectul procentual a fost determinat în raport cu o concentraţie de saturare a agonistului complet GLP-1 (1 µm) inclus pe fiecare placă. Determinările $EC_{50}$ au fost făcute din curbele de răspuns la doză agonist analizate cu un program de ajustare a curbei utilizând o ecuaţie de răspuns la doza logistică cu 4 parametri.

În Tabelul 3, datele de analiză sunt prezentate la două (2) cifre semnificative ca medie geometrică ($EC_{50}$s) şi medie aritmetică (Emax) pe baza numărului de replici enumerate (Număr). O celulă goală înseamnă că nu au existat date pentru acel exemplu sau Emax nu a fost calculat.

Tabelul 3. Activitate biologică pentru Exemplele 1 – 102.

| Ex. Nr. | Testul 1 $EC_{50}$ (nM) | Testul 1 Emax (%) | Testul 1 Numărul | Testul 2 $EC_{50}$ (nM) | Testul 2 Emax (%) | Testul 2 Numărul |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 880 | 99 | 3 | >20000 | | 1 |
| 2* | 6,6 | 81 | 5 | 260 | 100 | 4 |
| 3 | 1,3 | 94 | 3 | 45 | 120 | 3 |
| 4 | 1600 | 87 | 3 | >20000 | | 1 |
| 5** | 1,3 | 89 | 6 | 23 | 97 | 7 |
| 6 | 140 | 89 | 7 | 2400 | 89 | 5 |
| 7** | 0,26 | 98 | 3 | 3,1 | 93 | 12 |
| 8*** | 0,30 | 92 | 6 | 3,6 | 91 | 6 |
| 9*** | 73 | 88 | 9 | 1600 | 90 | 4 |
| 10**** | 0,96 | 99 | 5 | 17 | 96 | 8 |
| 11 | 290 | 78 | 3 | | | |
| 12 | 29 | 83 | 3 | 690 | 92 | 3 |
| 13 | 4,5 | 95 | 3 | 38 | 110 | 3 |
| 14 | 7 | 95 | 6 | 79 | 85 | 5 |
| 15 | >18000 | 100 | 3 | >20000 | | 1 |
| 16 | 7,7 | 90 | 3 | 120 | 64 | 3 |
| 17 | 0,079 | 97 | 3 | 1,1 | 96 | 4 |
| 18 | 210 | 97 | 3 | 1000 | 87 | 3 |
| 19 | 1,2 | 87 | 3 | 25 | 100 | 3 |
| 20 | 17 | 85 | 3 | 270 | 100 | 3 |
| 21 | >20000 | | 1 | >20000 | | 1 |
| 22 | >20000 | | 1 | | | |
| 23 | 680 | 76 | 3 | | | |
| 24 | 1,4 | 82 | 3 | 49 | 110 | 3 |

| Ex. Nr. | Testul 1 $EC_{50}$ (nM) | Testul 1 Emax (%) | Testul 1 Numărul | Testul 2 $EC_{50}$ (nM) | Testul 2 Emax (%) | Testul 2 Numărul |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | >20000 | | 1 | >20000 | | 1 |
| 26 | >20000 | | 1 | >20000 | | 1 |
| 27 | 61 | 98 | 3 | 1000 | 100 | 3 |
| 28 | 480 | 87 | 3 | | | |
| 29 | 5,3 | 87 | 4 | 150 | 93 | 3 |
| 30 | 45 | 86 | 4 | 1100 | 77 | 4 |
| 31 | 190 | 88 | 3 | 1900 | 65 | 3 |
| 32 | 18 | 86 | 3 | 450 | 87 | 3 |
| 33 | 2,6 | 85 | 3 | 100 | 86 | 3 |
| 34 | 7,8 | 98 | 3 | 110 | 88 | 3 |
| 35 | 6,6 | 86 | 3 | 170 | 89 | 3 |
| 36 | 760 | 85 | 3 | | | |
| 37 | 81 | 100 | 3 | 1000 | 83 | 3 |
| 38 | 10 | 87 | 3 | 240 | 73 | 3 |
| 39 | 200 | 83 | 3 | | | |
| 40 | 14 | 88 | 3 | 130 | 73 | 3 |
| 41 | 91 | 78 | 3 | 2000 | 74 | 2 |
| 42 | 120 | 93 | 3 | 1700 | 83 | 3 |
| 43 | 3,5 | 88 | 4 | 65 | 86 | 3 |
| 44 | 160 | 78 | 4 | | | |
| 45 | 9,9 | 81 | 3 | 220 | 79 | 3 |
| 46 | 5,2 | 95 | 4 | 57 | 96 | 3 |
| 47 | 42 | 75 | 3 | 1400 | 76 | 4 |
| 48 | 14 | 81 | 3 | 280 | 73 | 3 |
| 49 | 230 | 93 | 3 | | | |
| 50 | 12 | 87 | 4 | 140 | 92 | 4 |
| 51 | 19 | 80 | 3 | 280 | 81 | 3 |
| 52 | 32 | 85 | 3 | 570 | 80 | 3 |
| 53 | 3,1 | 87 | 3 | 52 | 84 | 4 |
| 54 | 18 | 82 | 3 | 160 | 64 | 3 |
| 55 | 74 | 81 | 3 | 1100 | 50 | 3 |
| 56 | 1,2 | 87 | 4 | 11 | 81 | 3 |
| 57 | 15 | 86 | 3 | 500 | 98 | 3 |
| 58 | 4 | 98 | 3 | 23 | 88 | 4 |
| 59 | 74 | 85 | 3 | 680 | 53 | 3 |
| 60 | 15 | 82 | 3 | 240 | 60 | 3 |
| 61 | 10 | 79 | 3 | 240 | 85 | 3 |

| Ex. Nr. | Testul 1 $EC_{50}$ (nM) | Testul 1 Emax (%) | Testul 1 Numărul | Testul 2 $EC_{50}$ (nM) | Testul 2 Emax (%) | Testul 2 Numărul |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 62 | 2,2 | 94 | 3 | 82 | 95 | 3 |
| 63 | 5,2 | 91 | 3 | 66 | 96 | 3 |
| 64 | 9,2 | 94 | 3 | 91 | 80 | 3 |
| 65 | 1,2 | 99 | 3 | 11 | 99 | 6 |
| 66 | 51 | 82 | 3 | 850 | 74 | 3 |
| 67 | 710 | 83 | 3 | | | |
| 68 | 73 | 89 | 3 | 1200 | 94 | 3 |
| 69 | 10 | 100 | 3 | 8,3 | 98 | 3 |
| 70 | 2,8 | 100 | 4 | 97 | 100 | 4 |
| 71 | 6,8 | 80 | 4 | 74 | 80 | 3 |
| 72 | 14 | 76 | 3 | 310 | 80 | 3 |
| 73 | 1,7 | 98 | 3 | 10 | 100 | 3 |
| 74 | 460 | 90 | 3 | | | |
| 75 | 65 | 82 | 3 | 1000 | 71 | 3 |
| 76 | 0,77 | 93 | 3 | 7,6 | 100 | 3 |
| 77 | 53 | 89 | 3 | 1700 | 92 | 3 |
| 78 | 4,5 | 89 | 4 | 78 | 100 | 3 |
| 79 | 1,4 | 85 | 3 | 21 | 85 | 3 |
| 80 | 1,1 | 87 | 3 | 6,9 | 96 | 4 |
| 81 | 29 | 110 | 3 | 54 | 110 | 3 |
| 82 | 47 | 83 | 3 | 1000 | 83 | 3 |
| 83 | 3,4 | 85 | 4 | 44 | 88 | 4 |
| 84 | 9,1 | 93 | 3 | 100 | 86 | 3 |
| 85 | 230 | 80 | 3 | | | |
| 86 | 24 | 91 | 3 | 410 | 100 | 3 |
| 87 | 570 | 89 | 3 | | | |
| 88 | 17 | 86 | 3 | 360 | 91 | 3 |
| 89 | 130 | 85 | 3 | 2900 | 87 | 3 |
| 90 | >20000 | | 1 | | | |
| 91 | 14000 | 100 | 3 | >20000 | | 1 |
| 92 | 4,2 | 90 | 5 | 72 | 83 | 3 |
| 93 | >6500 | 84 | 5 | >20000 | | 1 |
| 94 | 12 | 89 | 5 | 360 | 87 | 3 |
| 95**** | 220 | 77 | 3 | >13000 | | 5 |
| 96 | 1,1 | 85 | 3 | 11 | 93 | 4 |
| 97 | 14 | 86 | 3 | 140 | 93 | 4 |
| 98 | 50 | 97 | 3 | 440 | 95 | 3 |

| Ex. Nr. | Testul 1 $EC_{50}$ (nM) | Testul 1 Emax (%) | Testul 1 Numărul | Testul 2 $EC_{50}$ (nM) | Testul 2 Emax (%) | Testul 2 Numărul |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 99 | 2,8 | 99 | 4 | 5,4 | 91 | 2 |
| 100 | | | | 7,6 | 99 | 1 |
| 101 | | | | 19 | 74 | 1 |
| 102 | 600 | 86 | 4 | | | |

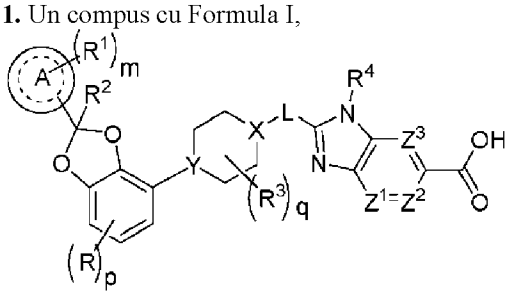
*Testat ca săruri de amoniu și trifluoracetat
**Testat ca săruri de amoniu și 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu (Tris) și acid liber
***Testat ca sare de amoniu și acid liber
****Testat ca sare formiat și acid liber

**(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:**

- WO-A1-2010/114824
- CA-A1- 3 038 479

**(57) Revendicări:**

**1.** Un compus cu Formula I,



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care
R este F, CI sau -CN;
p este 0 sau 1;
Inelul A este fenil sau un heteroaril cu 6 membri;
m este 0, 1, 2 sau 3;
fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre halogen, -CN, -alchil $C_{1-3}$ sau - Oalchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ și Oalchil $C_{1-3}$ este substituită cu 0 până la 3 atomi de F;
$R^2$ este H sau -alchil$C_{1-3}$, în care alchil este substituit cu 0 până la 1 OH;
fiecare $R^3$ este în mod independent F, -OH, -CN, -alchil$C_{1-3}$, -Oalchil$C_{1-3}$ sau
-cicloalchil$C_{3-4}$ sau 2 grupări $R^3$ pot forma împreună un ciclu -spirocicloalchil
$C_{3-4}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ și Oalchil$C_{1-3}$, cicloalchil sau spirocicloalchil poate fi substituită, după cum permite valenţa, cu 0 până la 3 atomi de F şi cu 0 până la 1 grupare -OH;
q este 0, 1 sau 2;
X-L este N-$CH_2$, $CHCH_2$ sau ciclopropil;
Y este CH sau N;
$R^4$ este -alchil$C_{1-3}$, -alchilen$C_{0-3}$-cicloalchil$C_{3-6}$, -alchilen$C_{0-3}$-$R^5$ sau -alchilen$C_{1-3}$-$R^6$,
în care gruparea alchil menţionată poate fi substituită, după cum permite valenţa, cu 0 până la 3 substituenți selectați în mod independent de la 0 până la 3 atomi de F și 0 până la 1 substituent selectat
dintre -alchilen$C_{0-1}$-CN, -alchilen$C_{0-1}$-$OR^O$, -$SO_2$-N($R^N$)$_2$, -C(O)-N($R^N$)$_2$,
-N(C=O)($R^N$) și -N($R^N$)$_2$, și

în care grupările alchilen și cicloalchil menționate pot fi substituite în mod independent, după cum permite valența, cu 0 până la 2 substituenți selectați în mod independent de la 0 până la 2 atomi de F și 0 până la 1 substituent selectat dintre -alchilen$C_{0-1}$-CN, -alchilen$C_{0-1}$-$OR^O$ și -$N(R^N)_2$;

$R^5$ este un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri, în care gruparea heterocicloalchil menționată poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 1 oxo (=O),

0 până la 1 -CN,

0 până la 2 atomi de F și

0 până la 2 substituenți selectați în mod independent dintre -alchil$C_{1-3}$ și -Oalchil $C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil $C_{1-3}$ și Oalchil $C_{1-3}$ poate fi substituită cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F,

0 până la 1 -CN și

0 până la 1 -$OR^O$;

$R^6$ este un heteroaril cu 5 până la 6 membri, în care heteroarilul menționat poate fi substituit cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 2 halogeni,

0 până la 1 substituent selectat dintre -$OR^O$ și -$N(R^N)_2$, și

0 până la 2 -alchil$C_{1-3}$, în care alchilul poate fi substituit cu 0 până la 3 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:

0 până la 3 atomi de F și

0 până la 1 -$OR^O$;

fiecare $R^O$ este în mod independent H sau -alchil$C_{1-3}$, în care gruparea alchil$C_{1-3}$ poate fi substituită cu 0 până la 3 atomi de F;

fiecare $R^N$ este în mod independent H sau -alchil$C_{1-3}$;

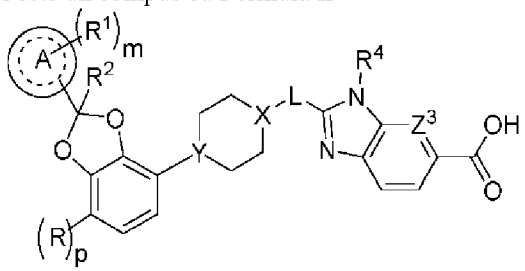
$Z^1$, $Z^2$ și $Z^3$ sunt fiecare -$CR^Z$ sau

unul dintre $Z^1$, $Z^2$ și $Z^3$ este N iar celelalte două sunt -$CR^Z$; și

fiecare $R^Z$ este în mod independent H, F, CI sau -$CH_3$;

pentru utilizare ca medicament.

**2.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1, în care compusul este un compus cu Formula II




II

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care

R este F;

p este 0 sau 1;

Inelul A este fenil sau piridinil;

m este 0, 1 sau 2;

fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre halogen, -CN, -alchil$C_{1-3}$ sau

-Oalchil$C_{1-3}$, în care gruparea alchil din alchil$C_{1-3}$ și Oalchil$C_{1-3}$ este substituită cu 0 până la 3 atomi de F;

$R^2$ este H sau $CH_3$;

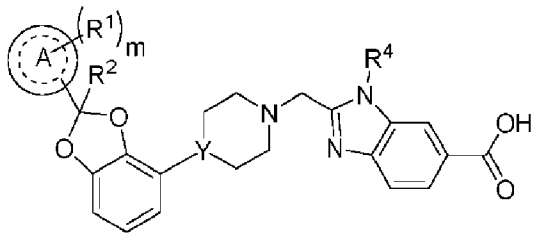
X-L este N-$CH_2$ sau ciclopropil;

Y este CH sau N;

$Z^3$ este -$CR^Z$ sau N; și

$R^Z$ este H, F, CI sau -$CH_3$.

**3.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1 sau revendicarea 2, în care compusul este un compus cu Formula III



III

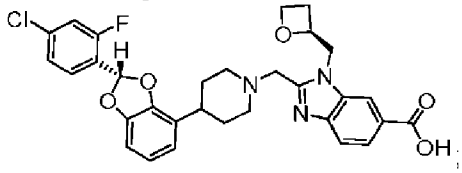
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care
Inelul A este fenil sau piridinil;
m este 0, 1 sau 2;
fiecare $R^1$ este selectat în mod independent dintre F, CI sau -CN;
$R^2$ este H sau $CH_3$; și
Y este CH sau N.

**4.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în oricare dintre revendicările 1 la 3, în care $R_4$ este $-CH_2-R^5$, în care $R^5$ este heterocicloalchil cu 4 până la 5 membri, în care respectivul heterocicloalchil poate fi substituit cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:
0 până la 2 atomi de F și
0 până la 1 substituent selectat dintre $-OCH_3$ și $-CH_2OCH_3$;
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**5.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în oricare dintre revendicările 1 la 3, în care $R_4$ este $-CH_2-R^6$, în care $R^6$ este o grupare heteroaril cu 5 membri, în care gruparea heteroaril menționată poate fi substituită cu 0 până la 2 substituenți, după cum permite valența, selectați în mod independent dintre:
0 până la 2 halogeni, în care halogenul este selectat în mod independent dintre F și CI,
0 până la 1 $-OCH_3$ și
0 până la 1 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$ sau $-CH_2CH_2OCH_3$;
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**6.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în oricare dintre revendicările 1 la 5, în care $R^2$ este $CH_3$, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**7.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1, în care compusul este
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;
acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluor-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**8.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1, în care compusul este
acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1*H*- benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-clor-2-fluorfenil)-7-fluor-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol -2-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

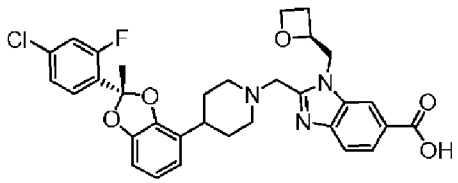
acid 2-({4-[(2R)-2-(4-ciano-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2R)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2R)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**9.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1, în care compusul este




sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

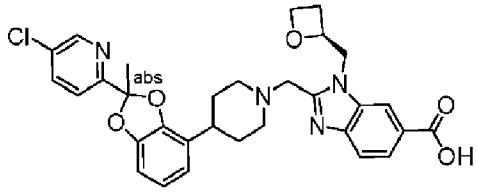
**10.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1, în care compusul este

acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic;

acid 2-({4-[(2S)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau

acid 2-({4-[(2R)-2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care sarea este o sare tris.

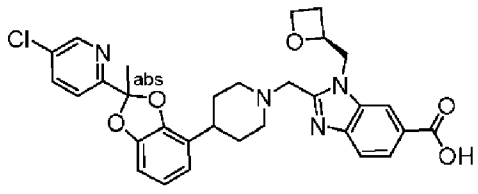
**11.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 1, în care compusul este acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2:




DIAST-X2,

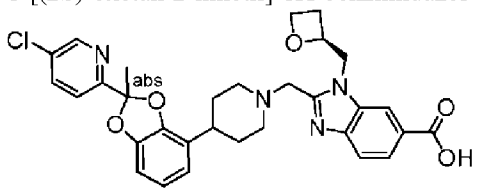
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**12.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 11, în care compusul este o sare acceptabilă farmaceutic a acidului 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2:



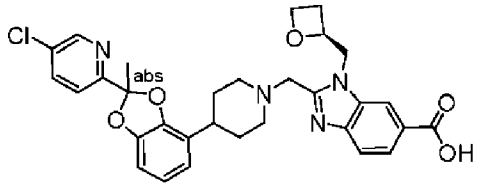

DIAST-X2.

**13.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 12, în care compusul este sarea tris a acidului 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2:




DIAST-X2.

**14.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 11, în care compusul este acid 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2:




DIAST-X2.

**15.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 8, în care compusul este o formă cristalină (Forma I) de sare anhidră 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu a acidului 2-({4-[(2S)-2-(4-clor-2-fluorfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, având un model de difracție de raze X în pulbere (radiație CuKα) cuprinzând cel puțin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1± 0,2°; 14,7± 0,2°; şi 16,9± 0,2°.

**16.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în revendicarea 11, în care compusul este o formă cristalină (Forma A) de sare anhidră 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminiu a acidului 2-({4-[2-(5-clorpiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxilic, DIAST-X2, având un model de difracție de raze X în pulbere (radiație CuKα) cuprinzând cel puțin două vârfuri caracteristice, în termeni de 2θ, selectate dintre la 7,7 ± 0,2°; 15,2 ± 0,2°; 15,7± 0,2°; şi 17,6± 0,2°.

**17.** Compus pentru utilizare ca medicament, astfel cum este revendicat în oricare dintre revendicările 1 până la 16, în care compusul este sub forma unei compoziții farmaceutice care cuprinde compusul și un excipient acceptabil farmaceutic.

**FIG. 1**

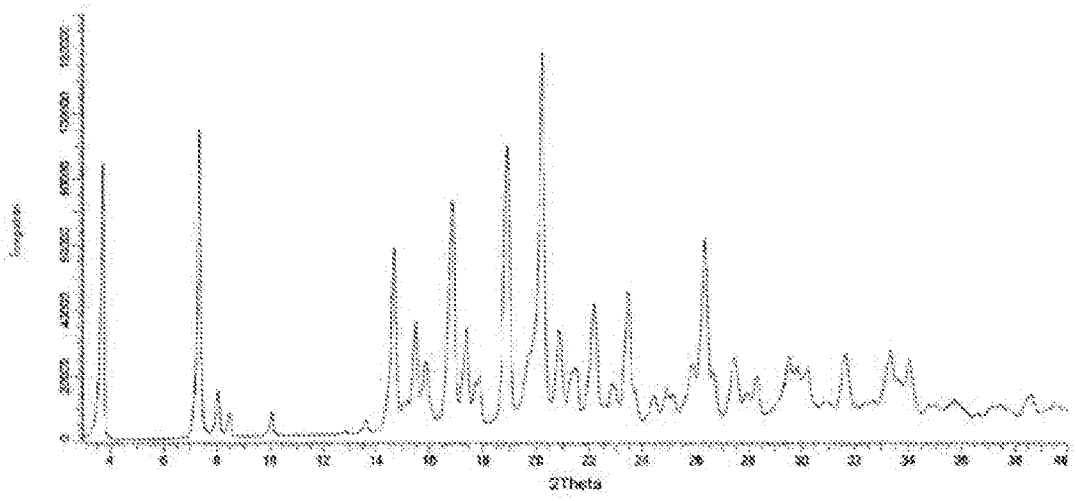



**FIG. 2**

