



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026510

(51)⁷ C07D 271/10; C07D 413/12; A61K
31/18; A61K 31/4245

(13) B

(21) 1-2017-04433

(22) 27/07/2016

(86) PCT/KR2016/008218 27/07/2016

(87) WO2017/018805 02/02/2017

(30) 10-2015-0106177 27/07/2015 KR

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/09/2018 366A

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea

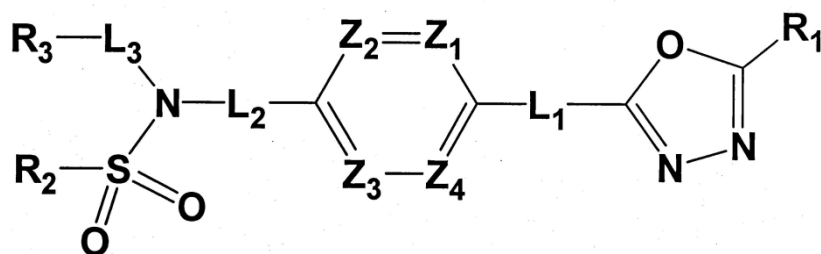
(72) LEE, Jaekwang (KR); HAN, Younghue (KR); KIM, Yuntae (KR); MIN, Jaeki (KR);
BAE, Miseon (KR); KIM, Dohoon (KR); JIN, Seokmin (KR); KYUNG, Jangbeen
(KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT 1,3,4-OXADIAZOL SULFAMIT LÀM CHẤT ỨC CHẾ HISTON
DEAXETYLaza 6 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng và dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deaxetylaza chứa thành phần hoạt tính là hợp chất này. Hợp chất, đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo sáng chế có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza và có hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phân phụ; bệnh tim mạch; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hoá; các bệnh về da và mô dưới da; bệnh của hệ cơ xương và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, sự biến dạng và các bất thường về nhiễm sắc thể.

Công thức I



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng; và được phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deacetylaza chứa thành phần hoạt tính là hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cải biến sau dịch mã như sự axetyl hóa là mô-đun điều hòa rất quan trọng ở trung tâm của quá trình sinh học trong tế bào và được điều hòa chặt chẽ bởi nhiều enzym. Histon là thành phần protein chính của nhiễm sắc thể và được cuộn xung quanh bởi sợi ADN (Axit deoxynucleotit). Ngoài ra, sự cân bằng của quá trình axetyl hóa và deacetyl hóa histon có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen.

Histon deacetylaza (HDAC) là enzym loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin trên protein histon của nhiễm sắc thể, và có liên quan đến việc không biểu hiện gen và gây ra sự kìm hãm chu kỳ tế bào, ức chế tạo mạch, điều hòa miễn dịch, sự chết tế bào, v.v... (theo Hassig và cộng sự, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Ngoài ra, các nghiên cứu cũng cho thấy sự ức chế chức năng enzym của HDAC gây ra quá trình chết theo chương trình của tế bào ung thư *in vitro* (trong ống nghiệm) bằng cách làm giảm hoạt tính của các yếu tố liên quan đến sự sống sót của tế bào ung thư và hoạt hóa các yếu tố liên quan đến quá trình chết theo chương trình của tế bào ung thư (Theo Warrell và cộng sự, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

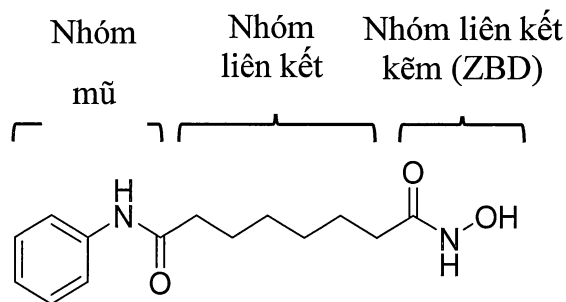
Ở người, 18 HDAC đã được xác định và được chia thành bốn lớp dựa vào sự tương đồng của chúng với HDAC nấm men. Trong số đó, 11 HDAC sử dụng kẽm làm nhóm ngoại (cofactor) và có thể được chia thành ba nhóm: lớp I (HDAC1, 2, 3 và 8), lớp II (IIa: HDAC4, 5, 7 và 9; IIb: HDAC6 và 10), lớp IV (HDAC11). Ngoài ra, 7 HDAC của lớp III (SIRT 1-7) cần NAD⁺ làm nhóm ngoại thay vì kẽm (theo Bolden và cộng sự, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).

Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da. Tuy nhiên, ở liều cao, chất ức chế HDAC không chọn lọc thường gây ra các tác dụng phụ như mệt mỏi và buồn nôn (theo Piekarz và cộng sự, *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2751-2767). Các tác dụng phụ trên được báo cáo là do sự ức chế HDAC lớp I. Do tác dụng phụ, các chất ức chế HDAC không chọn lọc bị hạn chế trong phát triển thuốc kháng ung thư và các loại thuốc khác (theo Witt và cộng sự, *Cancer Letters*, 2009, 277, 8-21).

Trong khi đó, các báo cáo cho thấy rằng, sự ức chế chọn lọc HDAC lớp II không thể hiện độc tính ức chế HDAC lớp I. Ngoài ra, khi chất ức chế chọn lọc HDAC được phát triển, các tác dụng phụ dưới dạng độc tính mà gây ra bởi sự ức chế HDAC không chọn lọc có thể được khắc phục. Như vậy, chất ức chế HDAC chọn lọc có tiềm năng được phát triển thành nhân tố trị liệu có hiệu quả để điều trị các bệnh khác nhau (theo Matthias và cộng sự, *Mol. Cell. Biol.* 2008, 28, 1688-1701).

Chúng ta cũng biết rằng, HDAC6, một thành viên của HDAC lớp IIb, hiện diện chủ yếu trong tế bào chất và tham gia vào quá trình deacetyl của một số cơ chất phi histon (HSP90, cortactin, v.v...), bao gồm tubulin, (theo Yao và cộng sự, *Mol. Cell* 2005, 18, 601-607). HDAC6 có hai miền (domain) xúc tác, và miền hình ngón tay kềm của đầu cuối C có thể liên kết với protein gắn ubiquitin. Lưu ý rằng, HDAC6 có một số protein phi histon là cơ chất, và do đó đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh (theo Santo và cộng sự, *Blood* 2012 119: 2579-258; Vishwakarma và cộng sự, *International Immunopharmacology* 2013, 16, 72-78; Hu và cộng sự, *J. Neurol. Sci.* 2011, 304, 1-8).

Đặc điểm cấu trúc chung của các chất ức chế HDAC khác nhau là cấu trúc bao gồm nhóm mũ, nhóm liên kết, và nhóm liên kết kềm (ZBG), như được minh họa trên cấu trúc Vorinostat sau đây. Nhiều nhà nghiên cứu đã tiến hành các nghiên cứu về hoạt tính ức chế enzym và tính chọn lọc bằng cách cải biến cấu trúc nhóm mũ và nhóm liên kết. Trong các nhóm này, nhóm liên kết kềm đã được biết đến là nhóm đóng vai trò quan trọng hơn trong hoạt tính ức chế enzym và tính chọn lọc (Theo Wiest và cộng sự, *J. Org Chem.* 2013 78: 5051-5065; Methot et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 973-978).



Nhóm liên kết kẽm thường là dẫn xuất axit hydroxamic hoặc dẫn xuất benzamit. Ở đây, dẫn xuất axit hydroxamic thể hiện hiệu quả ức chế HDAC mạnh mẽ, nhưng có hạn chế về khả năng tương thích sinh học và hoạt tính ức chế sai mục tiêu. Ngoài ra, dẫn xuất benzamit có hạn chế là chúng có thể tạo ra các chất chuyển hóa độc hại trong cơ thể (*in vivo*), bởi vì chúng chứa anilin (Woster và cộng sự, Med. Chem. Commun 2015, ấn bản trực tuyến).

Theo đó, cần thiết phải phát triển chất ức chế HDAC6 có chọn lọc để điều trị các bệnh như ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh, mà có nhóm liên kết kẽm với khả năng tương thích sinh học được cải thiện, đồng thời không gây ra tác dụng phụ như các chất ức chế không chọn lọc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất hợp chất 1,2,3-oxadiazol sulfamit có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 1,2,3-oxadiazol sulfamit có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phần phụ; bệnh tim mạch; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; các bệnh về da và mô dưới da; bệnh của hệ cơ xương và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, sự biến dạng và các bất thường về nhiễm sắc thể.

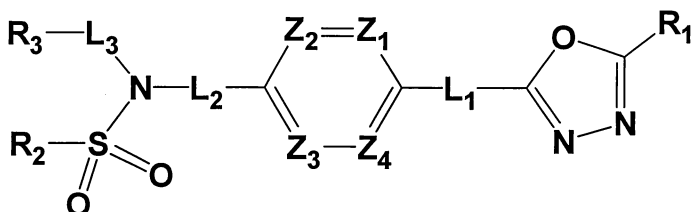
Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6, và đã phát hiện ra rằng các hợp chất này có thể được sử dụng để ức chế hoặc điều trị bệnh có liên quan đến HDAC6, qua đó hoàn thành sáng chế.

Hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid có công thức I như sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để đạt được mục tiêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng:

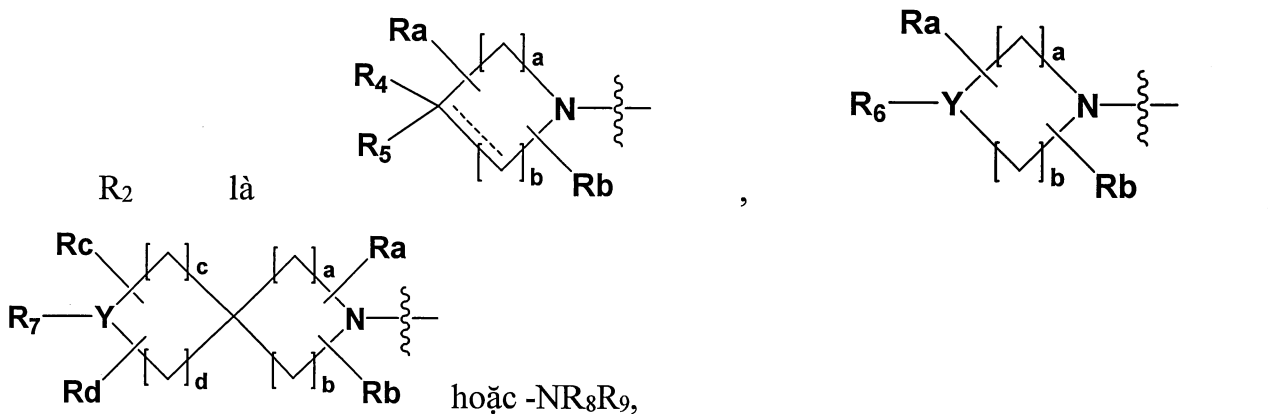
[Công thức I]



trong đó, L₁, L₂ hoặc L₃ độc lập với nhau là -(C₀-C₂ alkyl)-;

Z₁ đến Z₄ độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R₁ là -CX₂H hoặc -CX₃;



trong đó Y là -N-, -O- hoặc -S(=O)₂-,

a đến d độc lập với nhau là số nguyên 1, 2 hoặc 3,

Ra đến Rd độc lập với nhau là -H hoặc -(C₁-C₄ alkyl),

đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

R₄ và R₅ độc lập với nhau là -H, -X, -(C₁-C₄ alkyl), aryl hoặc -NReRf, với điều kiện đường chấm chấm là liên kết đôi, R₅ là không (rỗng),

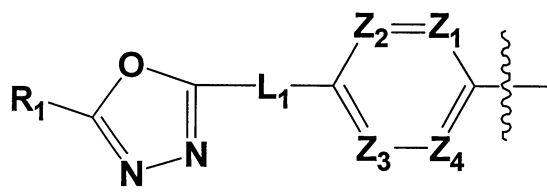
Re và Rf độc lập với nhau là -H hoặc -(C₁-C₄ alkyl),

khi Y là -N-, thì R₆ và R₇ độc lập với nhau là -H, -(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-O-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-CF₃, -(C₁-C₄ alkyl)-C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -(C₃-C₇ xycloalkyl), -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -aryl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, -heteroaryl hoặc nhóm bảo vệ amin, trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₄ alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH, ít nhất một H của -aryl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH hoặc -CF₃, và -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl) có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S trong vòng,

và khi Y là -O- hoặc -S(=O)₂-, thì R₆ và R₇ là không,

R₈ và R₉ độc lập với nhau là -H, -(C₁-C₄ alkyl), -(C₃-C₇ xycloalkyl), -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, trong khi ít nhất một H của -(C₃-C₇ xycloalkyl), -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc -(C₁-C₄ alkyl)-aryl có thể được thế bởi -(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl) hoặc -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl); và

R₃ là -H, -(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-O(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-C(=O)-O(C₁-C₄



alkyl), -(C₃-C₇ xycloalkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc trong đó ít nhất một H của -(C₃-C₇ xycloalkyl), -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -(C₁-C₄ alkyl), -CF₃, -(C₁-C₄ alkyl)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -O(C₁-C₄ alkyl), -OCF₃, -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc -NR₁₁R₁₂,

R_{11} và R_{12} độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

R_1 , L_1 , Z_1 , Z_2 , Z_3 và Z_4 được định nghĩa như ở trên; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

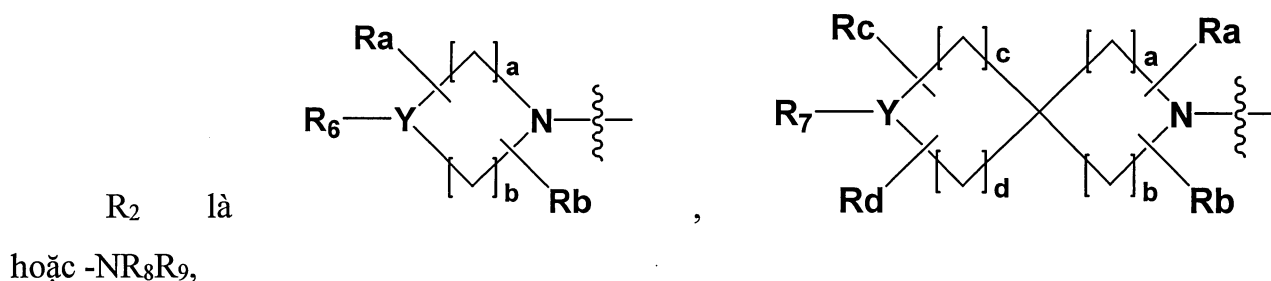
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là $-(C_0 \text{ alkyl})-$;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkyl})-$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;



trong đó Y là -N-, -O- hoặc $-S(=O)_2-$,

a đến d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2,

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

khi Y là -N-, thì R_6 và R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_7 \text{ xycloalkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S,

và khi Y là -O- hoặc $-S(=O)_2-$, thì R_6 và R_7 là không,

R_8 và R_9 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể được thế bởi $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$;

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

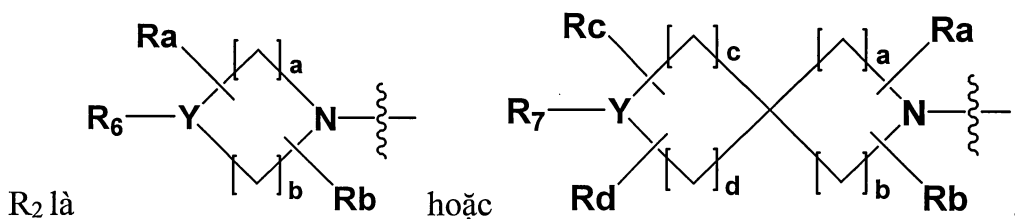
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là $-(C_0 \text{ alkyl})-$;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkyl})-$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;



trong đó Y là -N- hoặc $-S(=O)_2-$,

a đến d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2,

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

khi Y là -N-, thì R_6 và R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_7 \text{ xycloalkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S,

và khi Y là $-S(=O)_2-$, thì R_6 và R_7 là không;

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

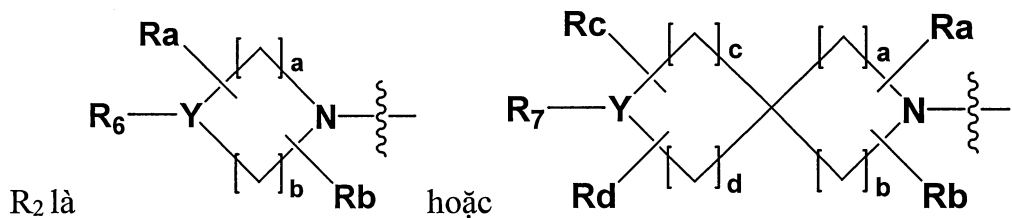
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là $-(C_0 \text{ alkyl})-$;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkyl})-$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;



trong đó Y là -N- hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-$,

a và b là 2, c và d là 1,

$R_a - R_d$ độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

khi Y là -N-, thì R_6 và R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_7 \text{ xycloalkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S,

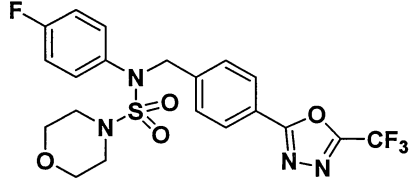
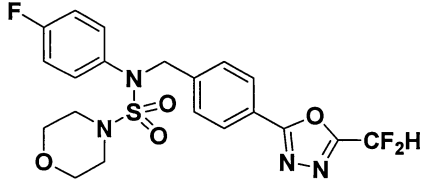
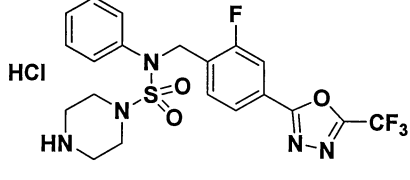
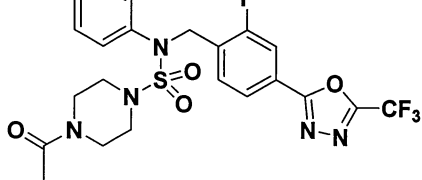
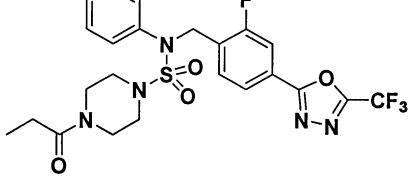
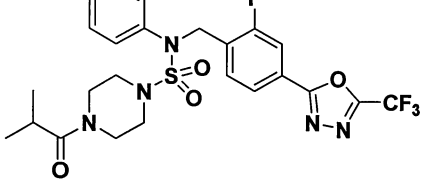
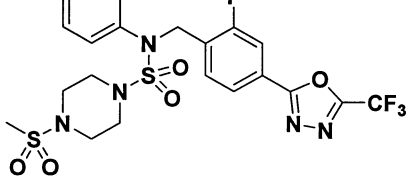
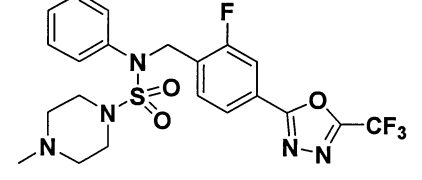
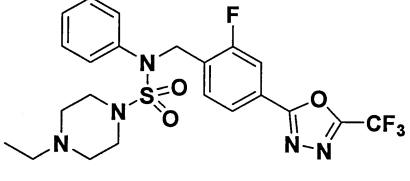
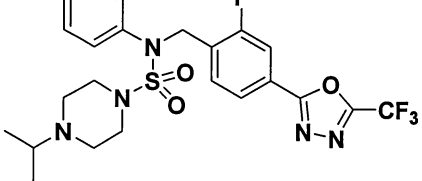
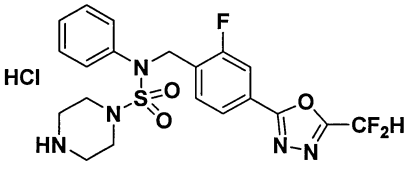
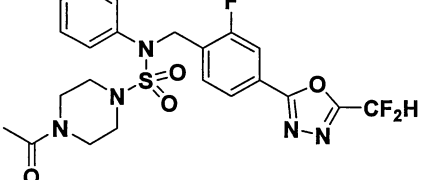
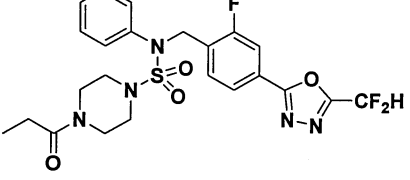
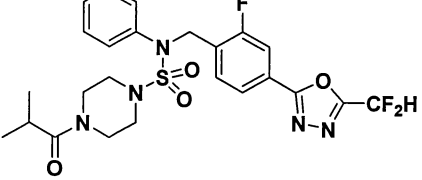
và khi Y là $-\text{S}(=\text{O})_2-$, thì R_6 và R_7 là không;

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -F; và

X là F hoặc Cl.

Các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức I được trình bày trên bảng 1 dưới đây:

Bảng 1

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	11198		2	11199	
3	11293		4	11294	
5	11295		6	11296	
7	11297		8	11298	
9	11299		10	11300	
11	11301		12	11302	
13	11303		14	11304	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
15	11305		16	11306	
17	11307		18	11308	
19	11309		20	11310	
21	11311		22	11312	
23	11313		24	11314	
25	11315		26	11316	
27	11317		28	11318	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
29	11319		30	11320	
31	11321		32	11322	
33	11363		34	11379	
35	11440		36	11498	
37	11527		38	11528	
39	11574		40	11575	
41	11640		42	11641	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
43	11642		44	11643	
45	11644		46	11651	
47	11652		48	11653	
49	11654		50	11659	
51	11660		52	11661	
53	11662		54	11670	
55	11671		56	11672	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
57	11673		58	11674	
59	11702		60	11704	
61	11713		62	11714	
63	11787		64	11788	
65	11789		66	11823	
67	11824		68	11825	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	
73	11830		74	11831	
75	11832		76	11833	

Tốt hơn là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 11301, 11302, 11303, 11305, 11306, 11307, 11308, 11313, 11314, 11315, 11316, 11318, 11321, 11363, 11379, 11440, 11498, 11574, 11575, 11641, 11653, 11654, 11659, 11662, 11670, 11671, 11672, 11823, 11824, 11825, 11826, 11827, 11828, 11829, 11830, 11831, 11832 và 11833. Tốt nhất là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 11301, 11302, 11303, 11305, 11306, 11313, 11314, 11315, 11316, 11363, 11379, 11440, 11498, 11574, 11641, 11654, 11659, 11670, 11671, 11672, 11825, 11829, 11830, 11831 và 11832.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” có nghĩa là muối bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực được phẩm. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn, muối của ion vô cơ như canxi, kali, natri hoặc magie, muối của các axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit pecloric hoặc

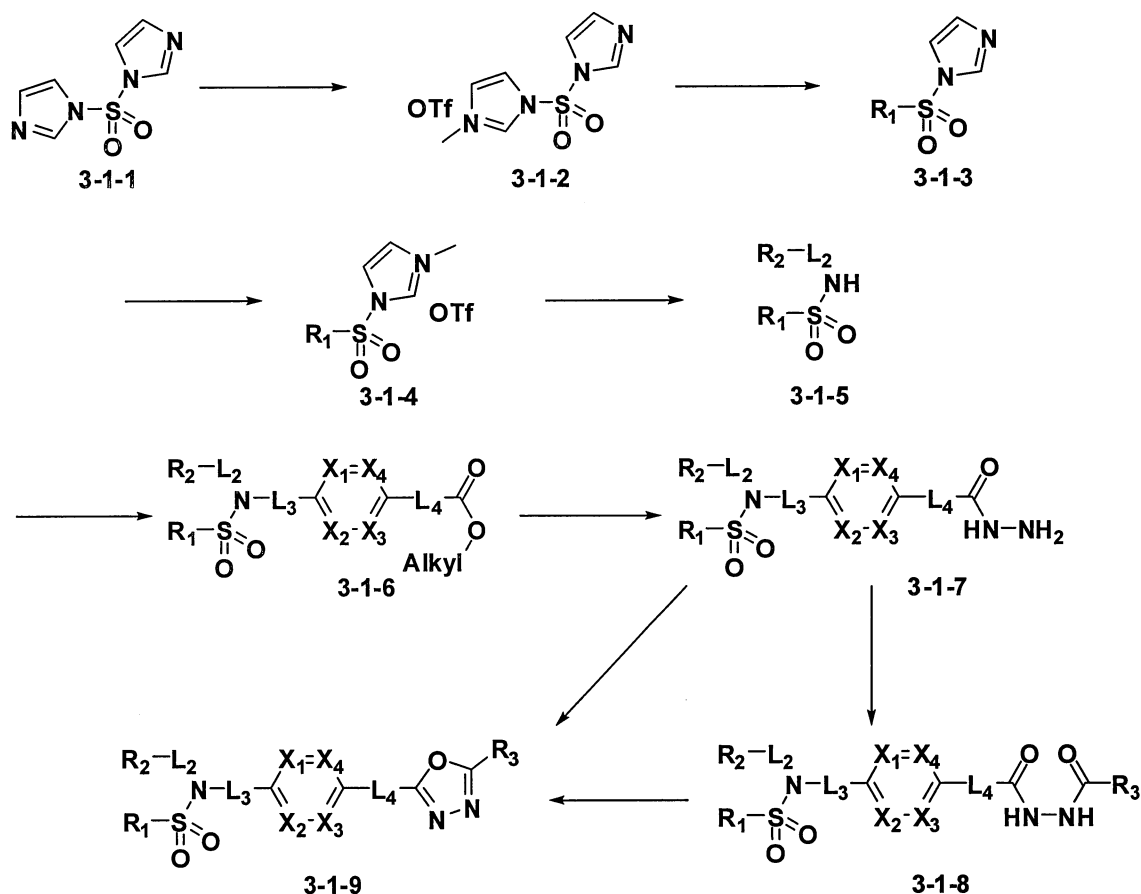
axit sunfuric, muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloroaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascobic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic hoặc axit vô hữu cơ khác, muối của axit sunfonic như axit metansunfonic, axit etansunfonic, axit benzensunfonic, axit p-toluensunfonic hoặc axit naphthalensunfonic, muối của axit amin như glyxin, arginin hoặc lysin, và muối của amin như trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin hoặc picolin.

Theo sáng chế, tốt nhất là muối bao gồm muối của axit clohydric, axit phosphoric, axit sunfuric, axit trifloroaxetic, axit xitric, axit bromic, axit maleic, axit tartaric và một số axit khác, và các ví dụ tiêu biểu của các hợp chất trên bao gồm hợp chất 11293, 11301, 11306, 11309, 11313, 11317, 11321 và 11787 như được làm rõ ở đây.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và vì vậy có thể tồn tại ở dạng raxemat, hỗn hợp triệt quang (raxemic), đồng phân đối hình duy nhất, hỗn hợp đồng phân phi đối hình, và đồng phân phi đối hình duy nhất. Hợp chất của công thức I có thể được tách thành các đồng phân bằng phương pháp đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể là, sắc ký cột hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Ngoài ra, các đồng phân lập thể của hợp chất của công thức I có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp chuyên biệt lập thể sử dụng nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về quang học và/hoặc chất phản ứng có cấu hình đã biết.

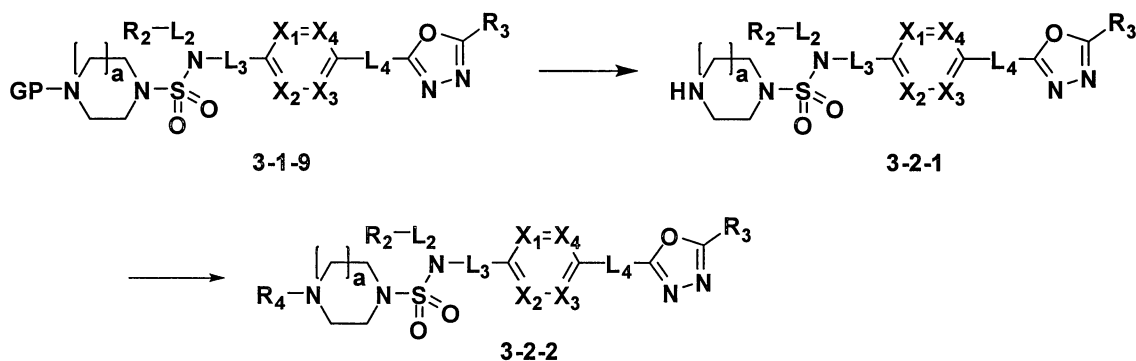
Hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, được sản xuất theo các sơ đồ phản ứng 1-6 dưới đây, và cũng bao gồm những cải biến có thể được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

[Sơ đồ phản ứng 1]



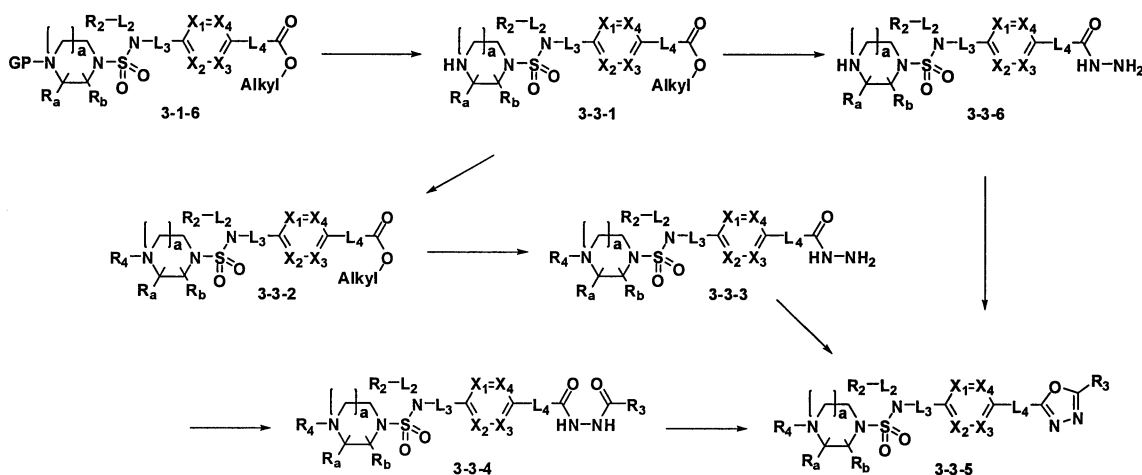
Sơ đồ phản ứng 1 trên đây minh họa phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfamid (Journal of Organic Chemistry, 2003, vol. 68, 115–119). Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1, nhóm methyl được đưa vào 1,1'-sulfonyldiimidazole để làm tăng khả năng phản ứng, được thực hiện sau đó bằng cách thế bằng amin. Quá trình này được thực hiện hai lần, qua đó sản xuất hợp chất của công thức 3-1-5. Tiếp đó, nhóm alkyl được đưa vào hợp chất của công thức 3-1-5 với sự có mặt của natri hydrua, và gốc este được thế bằng hydrazin, qua đó sản xuất hợp chất của công thức 3-1-7. Tiếp đó, hợp chất của công thức 3-1-7 được cho phản ứng với anhydrit trifloroaxetic hoặc anhydrit difloroaxetic để tổng hợp hợp chất của công thức 3-1-9 hoặc công thức 3-1-8, hợp chất mà tiếp đó phản ứng với 1-methoxy-N-triethylamminiosulfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tổng hợp hợp chất 11198, 11199, 11440 và 11498 có cấu trúc oxadiazol.

[Sơ đồ phản ứng 2]



Sơ đồ phản ứng 2 trên đây minh họa quy trình đưa nhóm thế vào amin thứ hai. Theo sơ đồ phản ứng, nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất của công thức 3-1-9 được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1, qua đó tổng hợp các hợp chất 11293, 11301, 11309, 11313, 11317 và 11321. Tiếp theo, nhóm thế được đưa vào hợp chất của công thức 3-2-1 bằng phản ứng với axyl clorua hoặc sunfonyl clorua, hoặc nhóm alkyl được đưa vào hợp chất của công thức 3-2-1 bằng các khử amin, qua đó tổng hợp các hợp chất 11294, 11295, 11296, 11297, 11298, 11299, 11300, 11302, 11303, 11304, 11305, 11306, 11307, 11308, 11310, 11311, 11312, 11314, 11315, 11316, 11318, 11319, 11320 và 11322.

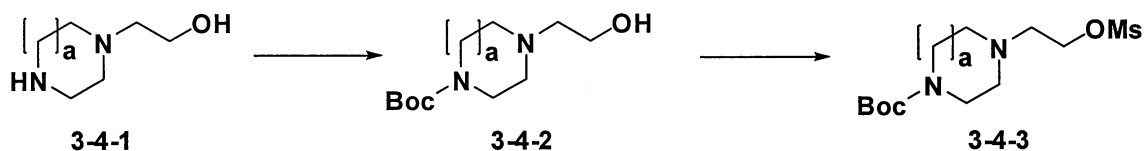
[Sơ đồ phản ứng 3]



Sơ đồ phản ứng 3 trên đây minh họa một quy trình khác để đưa nhóm thế vào amin thứ hai. Theo sơ đồ phản ứng, nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất của công thức 3-1-6 được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1 để tổng hợp hợp chất của công thức 3-3-1, và nhóm alkyl được đưa vào hợp chất của công thức 3-3-1 bằng cách khử amin, qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 3-3-2. Tiếp đó, theo phương pháp tổng hợp giống như minh họa trên sơ đồ phản ứng 1, các hợp chất 11363, 11379, 11527, 11528, 11574, 11575, 11640, 11641,

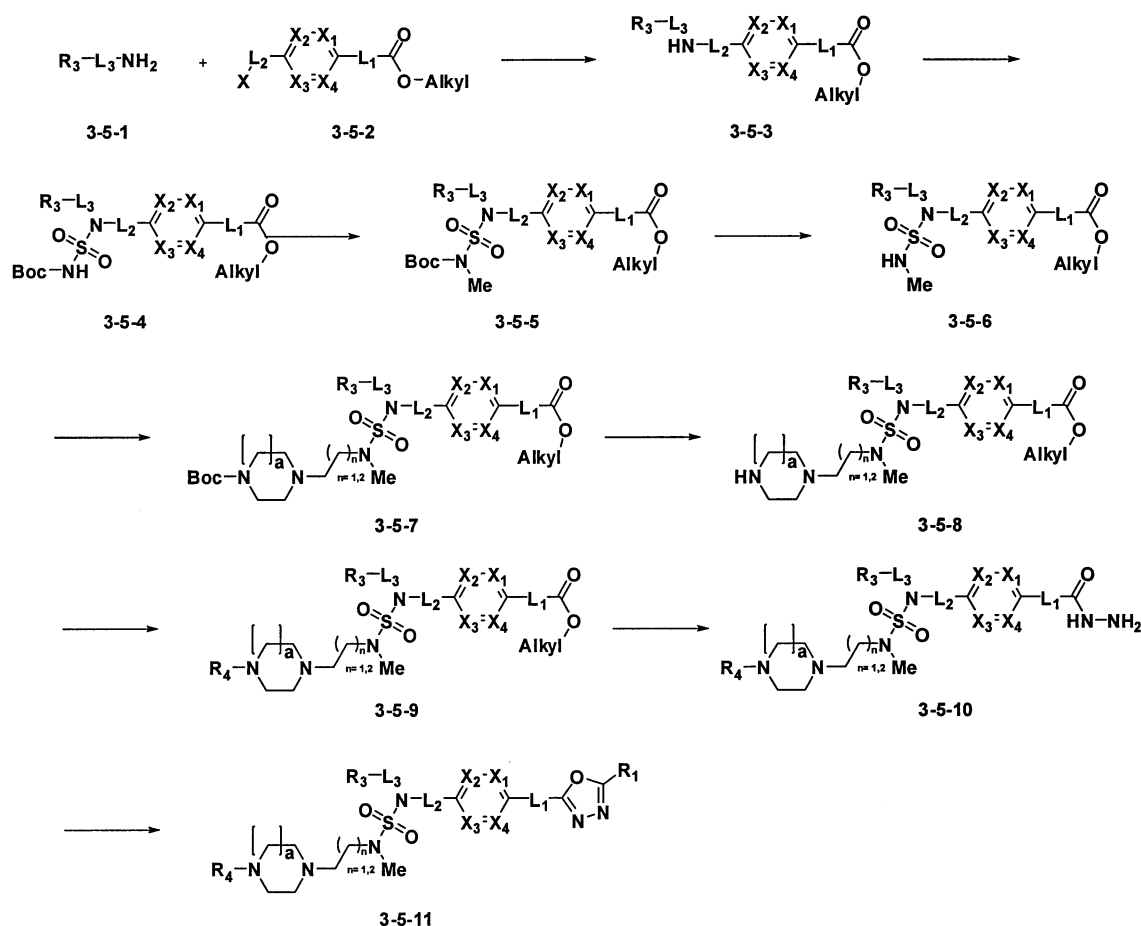
11642, 11643, 11644, 11651, 11652, 11653, 11654, 11659, 11660, 11661, 11662, 11670, 11671, 11672, 11673, 11674, 11823, 11824, 11825, 11826, 11827, 11828, 11829, 11830, 11831, 11832 và 11833 được tổng hợp.

[Sơ đồ phản ứng 4]



Sơ đồ phản ứng 4 trên đây minh họa quy trình phản ứng để tổng hợp hợp chất được thể vào cấu trúc sulfamit. Theo sơ đồ phản ứng, nhóm bảo vệ được đưa vào nhóm amin thứ hai rồi tiếp đó hợp chất được phản ứng với metansunfonyl clorua để sản xuất hợp chất của công thức 3-4-3.

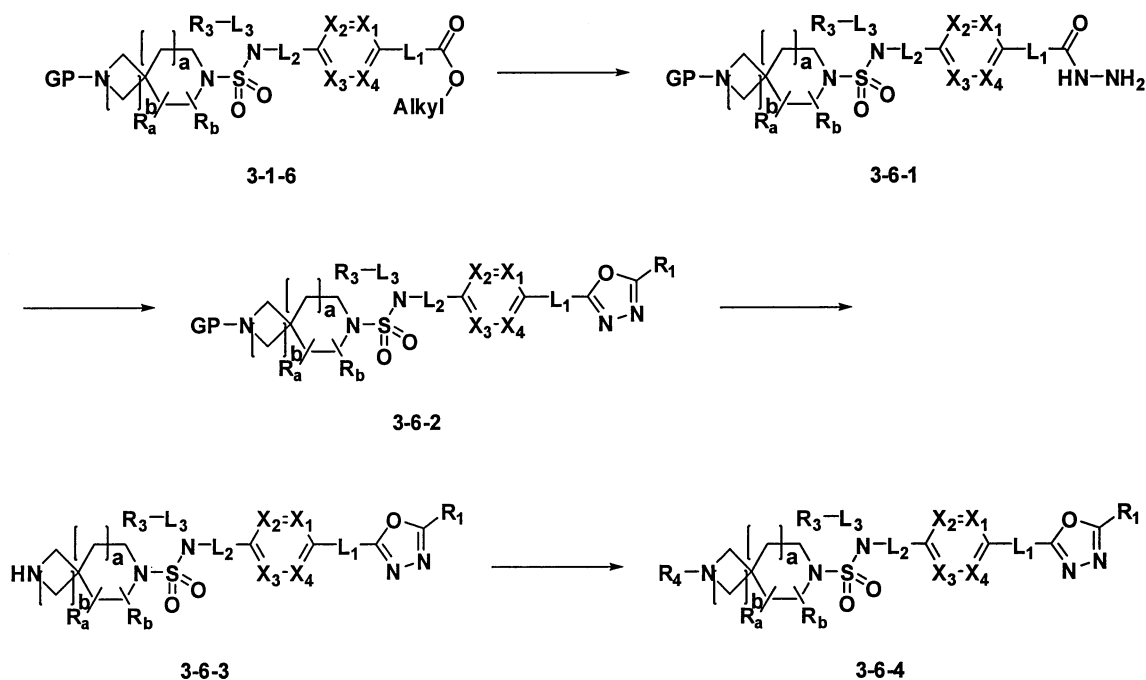
[Sơ đồ phản ứng 5]



Sơ đồ phản ứng 5 trên đây minh họa phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfamidit. Theo sơ đồ phản ứng, hợp chất của công thức 3-5-1 được cho phản ứng với hợp chất của công thức 3-5-2 để sản xuất hợp chất của công thức 3-5-3, và clorosunfonyl isoxyanat và ter-butanol được cho phản ứng với nhau, rồi tiếp đó được phản ứng với hợp chất của công thức 3-5-3, qua đó sản xuất hợp chất của công thức 3-5-4. Tiếp đó, nhóm methyl được đưa vào amin thứ hai để sản xuất hợp chất của công thức 3-5-5, hợp này được khử nhóm bảo vệ để sản xuất hợp chất của công thức 3-5-6. Hợp chất của công thức 3-5-6 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 3-4-3 được sản xuất theo sơ đồ phản ứng 4, qua đó sản xuất hợp chất của công thức 3-5-7. Hợp chất của công thức 3-5-7 được khử nhóm bảo vệ, qua đó sản xuất hợp chất của công thức 3-5-8. Tiếp đó, hợp chất của công thức 3-5-8 được đưa vào phản ứng thế hoặc phản ứng khử amin để sản xuất hợp chất của công thức 3-5-9, hợp chất này được phản ứng với hydrazin để sản xuất hợp chất của công thức 3-5-10. Tiếp đó, hợp chất của công thức 3-5-10 được phản ứng với anhydrit trifloroaxetic hoặc anhydrit difloroaxetic để sản xuất hợp chất của công thức 3-5-11 có cấu trúc oxadiazol.

Theo sơ đồ phản ứng 5, các hợp chất 11702, 11704, 11713 và 11714 được sản xuất.

[Sơ đồ phản ứng 6]

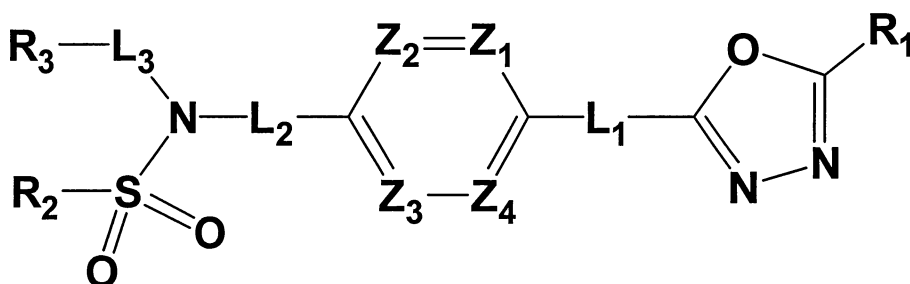


Sơ đồ phản ứng 6 trên đây minh họa quy trình đưa nhóm thế vào amin thứ hai. Theo sơ đồ phản ứng, hợp chất của công thức 3-1-6 được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1 được

cho phản ứng với hydrazin để tổng hợp hợp chất của công thức 3-6-1. Tiếp đó, hợp chất của công thức 3-6-1 được cho phản ứng với anhydrit trifloroaxetic hoặc anhydrit difloroaxetic để sản xuất hợp chất của công thức 3-6-2 có cấu trúc oxadiazol. Tiếp đó, hợp chất của công thức 3-6-2 được khử nhóm bảo vệ, qua đó tổng hợp hợp chất 11787. Nhóm alkyl được đưa vào hợp chất 11787 hoặc hợp chất của công thức 3-6-3 bằng cách khử amin, qua đó tổng hợp các hợp chất 11788 và 11789.

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để hoặc hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, được phẩm bao gồm thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó công thức I được định nghĩa giống như trên.

Dược phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả tốt trong phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6 bằng cách ức chế có chọn lọc HDAC6.

Bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm bệnh truyền nhiễm như bệnh bò điên; khối u dưới dạng khối u lành tính (cụ thể như: hội chứng rối loạn sinh tủy) hoặc khối u ác tính (cụ thể như: đa u tủy xương, u lympho, ung thư bạch cầu, ung thư phổi, ung thư đại tràng, ung thư ruột già, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư hắc tố, ung thư da, ung thư gan, ung thư não, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hoặc u thần kinh kộm); các bệnh rối loạn nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa như bệnh Wilson, bệnh thoái hóa tinh bột hoặc tiểu đường; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi như trầm cảm hoặc hội chứng Rett, và các bệnh tương tự; bệnh thần kinh như teo hệ thống thần kinh trung ương (cụ thể như bệnh múa giật Huntington, bệnh teo cơ tủy (SMA), bệnh thoái hóa tiểu não (SCA)), bệnh thoái hóa thần kinh (cụ thể là bệnh Alzheimer), bệnh rối loạn vận động (cụ thể là bệnh Parkinson), bệnh thần kinh (cụ thể

là bệnh thần kinh di truyền (bệnh Charcot-Marie-Tooth), bệnh thần kinh rải rác, bệnh viêm thần kinh, bệnh thần kinh do thuốc), bệnh tế bào thần kinh vận động (bệnh xơ cứng teo cột bên (ALS)), hoặc bệnh hủy myelin của hệ thần kinh trung ương (cụ thể là bệnh đa xơ cứng (MS), và các bệnh tương tự; các bệnh về mắt và phần phụ, cụ thể như bệnh viêm màng bồ đào; bệnh tim mạch như bệnh rung tâm nhĩ hoặc đột quỵ và bệnh tương tự; bệnh hô hấp như hen suyễn; bệnh đường tiêu hóa như bệnh gan do rượu, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét ruột, và các bệnh tương tự; bệnh về da và mô dưới da, như bệnh vảy nến; bệnh về hệ cơ xương và mô liên kết, như bệnh khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp mạn tính hoặc lupus ban đỏ hệ thống (SLE), và các bệnh tương tự; bệnh dị dạng bẩm sinh, biến dạng và bất thường nhiễm sắc thể, cụ thể như bệnh thận đa nang di truyền theo gen trội, cũng như các rối loạn hoặc bệnh liên quan đến chức năng bất thường của histon deacetylaza.

Muối được dụng được mô tả trên đây tương ứng với muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm ít nhất một chất mang được dụng ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân của chúng hoặc muối được dụng của chúng. Chất mang được dụng được sử dụng theo sáng chế có thể là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm: nước muối sinh lý, nước vô trùng, dung dịch Ringer, dung dịch muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch mantodextrin, glyxerol, etanol, và hỗn hợp của hai hay nhiều loại trên. Nếu cần thiết, dược phẩm còn có thể bao gồm thêm các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất đệm hoặc chất kháng khuẩn. Ngoài ra, dược phẩm có thể được công thức hóa thành công thức tiêm được, cụ thể như dung dịch, huyền dịch, dịch lỏng đục, v.v..., thuốc viên, viên nang, thuốc dạng hạt nhỏ hoặc viên nén bằng cách sử dụng chất pha loãng, chất làm phân rã, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn. Do đó, dược phẩm của sáng chế có thể là ở dạng miếng dán, dịch lỏng, dạng viên, viên nang, viên nén, viên đạn, v.v... Các dạng công thức có thể được bào chế hoặc bằng phương pháp thông thường được sử dụng để công thức hóa trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng phương pháp được trình bày trong Khoa học dược phẩm Remington (ấn bản mới nhất), công ty phát hành Mack, Easton - Pennsylvania, Mỹ.

Dược phẩm của sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (cụ thể là, tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc ngoài da) tùy thuộc vào mục đích

sử dụng. Liều được phẩm thay đổi tùy thuộc vào thể trọng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn kiêng của bệnh nhân, thời gian sử dụng, cách thức sử dụng, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh, và các yếu tố khác. Liều dùng hàng ngày của hợp chất của công thức I theo sáng chế có thể vào khoảng 1-1000 mg/kg, tốt nhất là 5-100 mg/kg, và có thể được sử dụng một hoặc một số lần mỗi ngày.

Ngoài hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng, được phẩm của sáng chế còn có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thể hiện hiệu quả y học giống hoặc tương tự.

Một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế có thể được dùng trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deacetylaza.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị liệu” dùng để chỉ lượng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có hiệu quả phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6.

Hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế có thể được dùng để ức chế có chọn lọc HDAC6 ở người và động vật có vú. Tác dụng phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 theo sáng chế bao gồm việc ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh cũng như giải quyết bản thân bệnh trước khi xuất hiện triệu chứng có thể đạt được thông qua việc sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I. Trong quản lý bệnh, mức độ liều dự phòng hoặc điều trị của thành phần hoạt tính cụ thể sẽ thay đổi theo tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và cũng có thể thay đổi theo con đường thành phần hoạt tính được sử dụng. Liều và tần suất liều cũng sẽ thay đổi theo tuổi, thể trọng, và sự đáp ứng của từng bệnh nhân. Phác đồ liều lượng phù hợp có thể được lựa chọn bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cùng với việc xem xét các yếu tố nêu trên. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6 theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu các thành phần hoạt tính bổ sung hữu ích cho điều trị bệnh cùng với hợp chất

được biểu diễn bởi công thức I, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp đồng cùng với hợp chất của công thức một hoặc tác dụng phụ trợ.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được dùng trong bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6. Để bào chế thuốc, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng, chất mang được dụng hoặc chất cần thiết khác, và được kết hợp với các thành phần hoạt tính khác để các thành phần hoạt tính có thể có tác dụng hiệp đồng.

Các chi tiết được đề cập trong cách sử dụng, dược phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế có thể được kết hợp hợp lý trừ khi mâu thuẫn với nhau.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế có chọn lọc HDAC6, và do đó thể hiện hiệu quả tốt trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6.

Sau đây, các ví dụ ưu tiên sẽ được trình bày để làm rõ sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

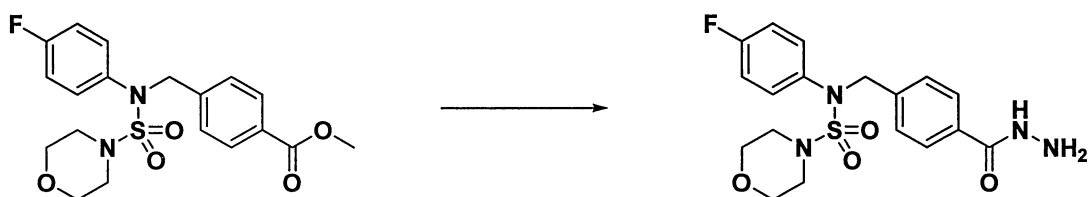
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid

Phương pháp cụ thể để sản xuất hợp chất của công thức I như sau.

Ví dụ 1: Hợp chất 11198, N-(4-florophenyl)-N-(4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-sunfonamit

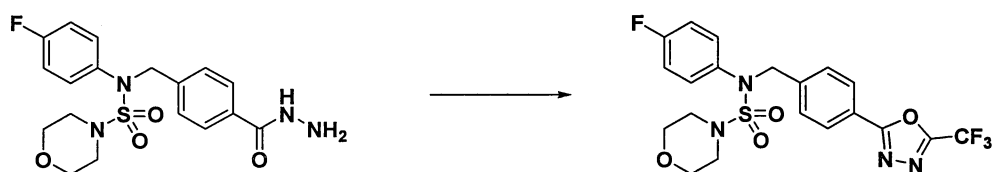
Bước 1: N-(4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-sunfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-florophenyl)morpholin-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,150 g, 0,367 mmol) và hydrazin monohydrat (0,347 ml, 7,345 mmol) trong etanol (3 ml)

được làm nóng ở 120°C trong 2 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat (MgSO₄) khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,136 g, 90,5%, dầu không màu).

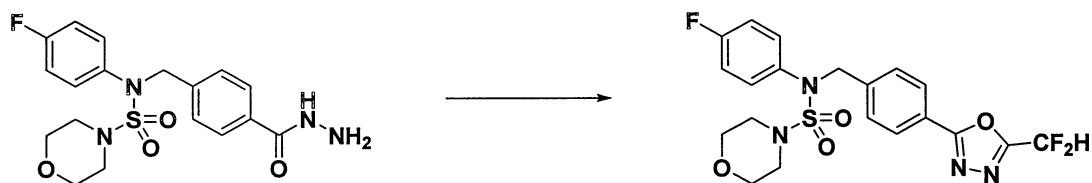
Bước 2: Hợp chất 11198



Dung dịch của N-(4-fluorophenyl)-N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)morpholin-4-sunfonamid (0,067 g, 0,164 mmol) và triethylamin (0,045 ml, 0,328 mmol) trong N,N-dimetylformit (2 ml) được khuấy ở 0°C, và được trộn với anhydrit trifloroaxetic (0,028 ml, 0,197 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,047 g, 59,0%).

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H (¹H NMR) [400 MHz, CDCl₃ (CDCl₃: etyl cloroaxetat)] δ 8,04 ~ 8,02 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,25 ~ 7,22 (m, 2 H), 7,02 ~ 6,98 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,64 (t, 4 H, *J* = 4,7 Hz), 3,17 (t, 4 H, *J* = 4,8 Hz); Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] *m/z* 487,4 (M⁺+1).

Ví dụ 2: Hợp chất 11199, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-florophenyl)morpholin-4-sunfonamid

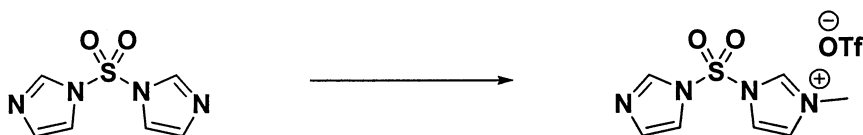


Dung dịch của N-(4-fluorophenyl)-N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)morpholin-4-sunfonamit (0,067 g, 0,164 mmol) và trietylamin (0,045 ml, 0,328 mmol) trong N,N-dimetylformit (3 ml) được khuấy ở 0°C, và được trộn với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,021 ml, 0,197 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,051 g, 65,8%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 ~ 8,02 (m, 2 H), 7,40 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,25 ~ 7,21 (m, 2 H), 7,02 ~ 6,98 (m, 2 H), 6,90 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,85 (s, 2 H), 3,64 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 3,17 (t, 4 H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 469,3 (M⁺+1).

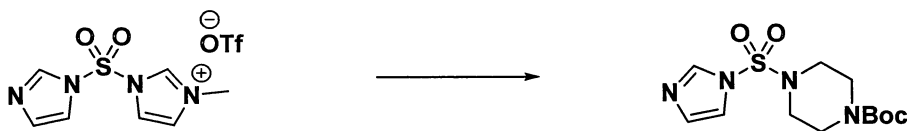
Ví dụ 3: Hợp chất 11293, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua

Bước 1: 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



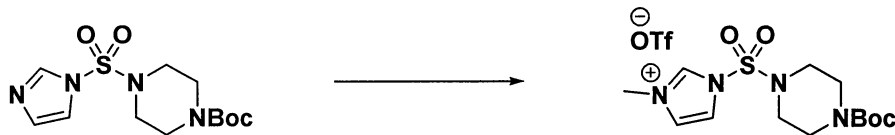
Dung dịch của 1,1'-sunfonylbis(1H-imidazole) (10,000 g, 50,454 mmol) trong diclorometan (120 ml) được trộn ở 0°C với triflorometansunfonat (MeOTf, 5,710 ml, 50,454 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat dưới dạng chất rắn màu trắng (16,720 g, 91,5%).

Bước 2: tert-butyl 4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)piperazin-1-cacboxylat



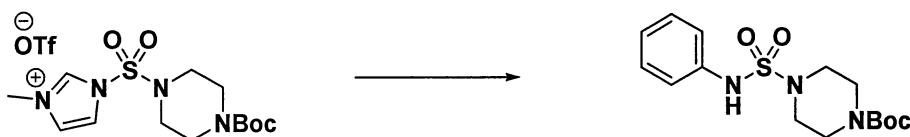
Hỗn hợp của tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (2,500 g, 13,422 mmol) và 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (5,835 g, 16,107 mmol) trong axetonitril (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu be (2,417 g, 56,9%).

Bước 3: 1-((4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



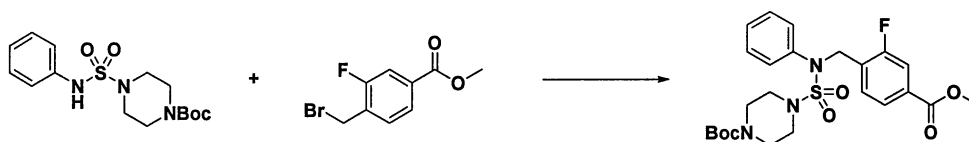
Dung dịch của tert-butyl 4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)piperazin-1-cacboxylat (2,417 g, 7,640 mmol) trong diclorometan (30 ml) được trộn ở 0°C với MeOTf (0,908 ml, 8,022 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-((4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,510 g, 95,6%).

Bước 4: tert-butyl 4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



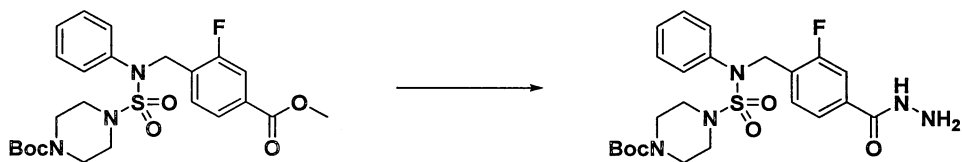
Hỗn hợp của 1-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansulfonat (3,510 g, 7,305 mmol) và anilin (0,734 ml, 8,036 mmol) trong axetonitril (40 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (20 ml) và hexan (100 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,440 g, 97,8%).

Bước 5: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat



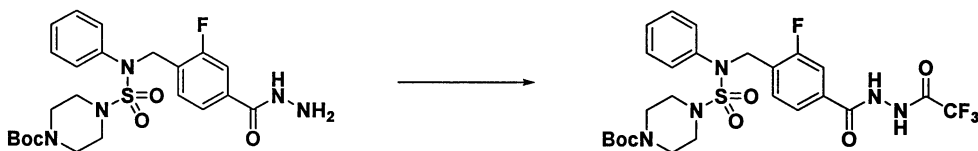
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat (2,440 g, 7,146 mmol) trong N,N-dimetylformit (50 ml) được bổ sung NaH (60,00%, 0,372 g, 9,290 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với methyl 4-(bromometyl)-3-florobenzoat (1,942 g, 7,861 mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,070 g, 84,6%).

Bước 6: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat



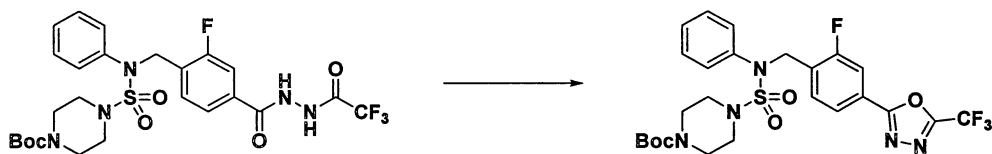
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat (2,570 g, 5,063 mmol) và Hydrazin monohydrat (4,782 ml, 101,265 mmol) trong ethanol (20 ml) được làm nóng ở 120°C trong 2 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,462 g, 95,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 7: tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat



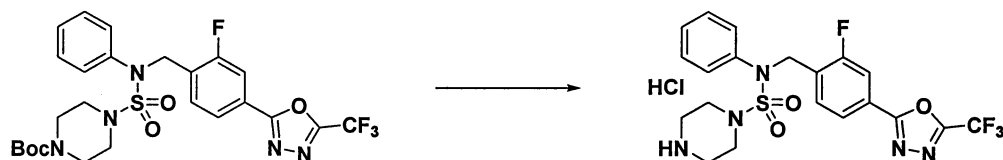
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(hydrazinylcarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat (1,458 g, 2,872 mmol) và triethylamin (0,796 ml, 5,745 mmol) trong N,N-dimetylformit (10 ml) được khuấy ở 0°C, và được trộn với anhydrit trifluoroaxetic (0,486 ml, 3,447 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,393 g, 23,3%).

Bước 8: tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoylethyl)piperazine-1-carboxylat (0,614 g, 1,017 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,364 g, 1,526 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-25%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,576 g, 96,7%).

Bước 9: Hợp chất 11293

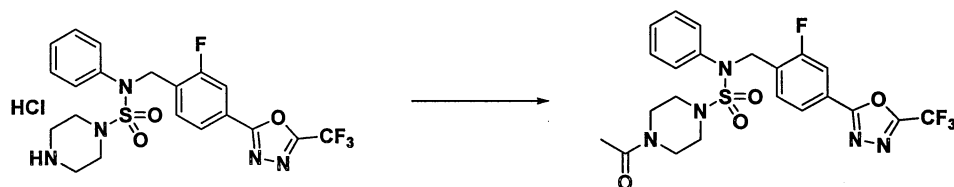


Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoylethyl)piperazine-1-carboxylat (0,969 g, 1,655 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 8,274 ml, 33,096 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng diethylete (5 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazine-1-sulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,860 g, 99,6%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,37 (t, 2H, *J* = 7,6

Hz), 7,29 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,40 – 3,37 (m, 4H), 3,13 – 3,11 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 486,0 ($M^+ + 1$).

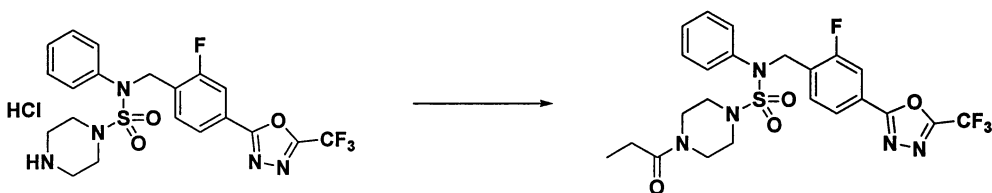
Ví dụ 4: Hợp chất 11294, 4-axetyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,057 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,008 ml, 0,115 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,030 ml, 0,172 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được 4-axetyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng dầu màu vàng sáng (0,020 g, 66,0%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,35 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,04 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 528,3 ($M^+ + 1$).

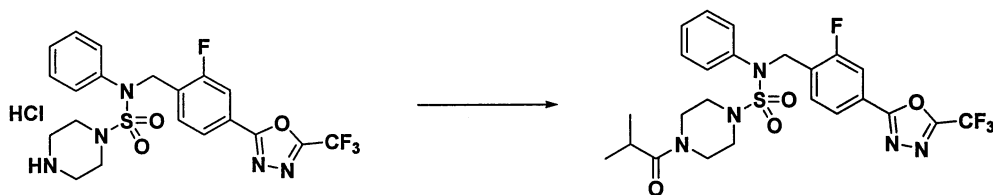
Ví dụ 5: Hợp chất 11295, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-4-propionylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,057 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với propionyl clorua (0,010 ml, 0,115 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,030 ml, 0,172 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-4-propionylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng không màu (0,024 g, 77,1%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 7,34 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,32 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); LRMS (ES) *m/z* 542,3 (*M*⁺+1).

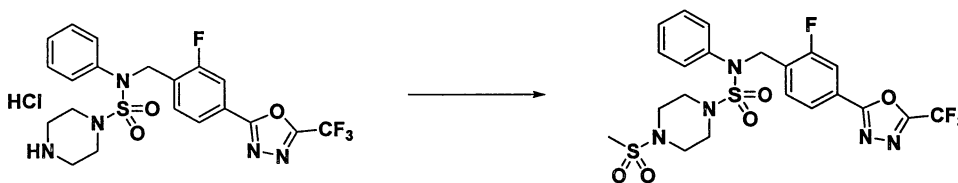
Ví dụ 6: Hợp chất 11296, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isobutyryl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,057 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với isobutyryl clorua (0,012 ml, 0,115 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,030 ml, 0,172 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isobutyryl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,025 g, 78,3%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,05 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,84 (dt, 1H, $J = 13,6, 6,8$ Hz), 0,98 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz); LRMS (ES) m/z 556,3 ($\text{M}^+ + 1$).

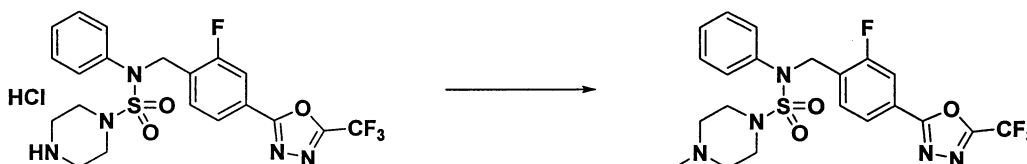
Ví dụ 7: Hợp chất 11297, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,057 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,009 ml, 0,115 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,030 ml, 0,172 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,029 g, 89,5%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,05 (s, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 4H), 3,19 – 3,07 (m, 4H), 2,90 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 564,2 ($\text{M}^+ + 1$).

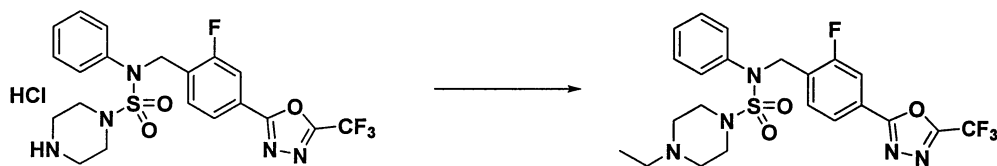
Ví dụ 8: Hợp chất 11298, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,071 ml, 0,958 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,061 g, 0,287 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,031 g, 64,8%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,16 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 500,3 ($\text{M}^+ + 1$).

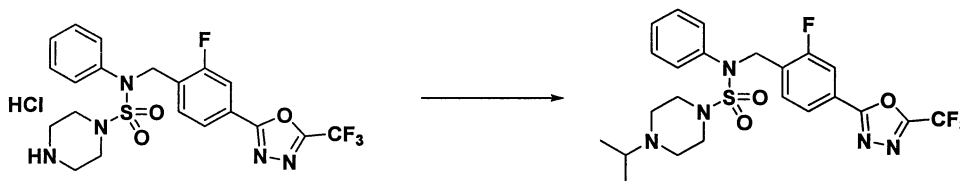
Ví dụ 9: Hợp chất 11299, 4-etyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol) và axetandehit (0,027 ml, 0,479 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,061 g, 0,287 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được 4-etyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,023 g, 46,8%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,03 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,48 – 2,08 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 514,1 (M^+ +1).

Ví dụ 10: Hợp chất 11300, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

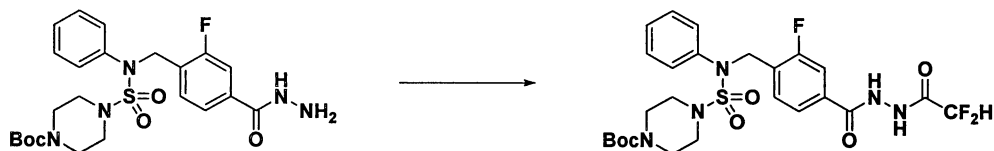


Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol) và axeton (0,035 ml, 0,479 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,061 g, 0,287 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 60-90%) để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 39,6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,03 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 528,1 (M^+ +1).

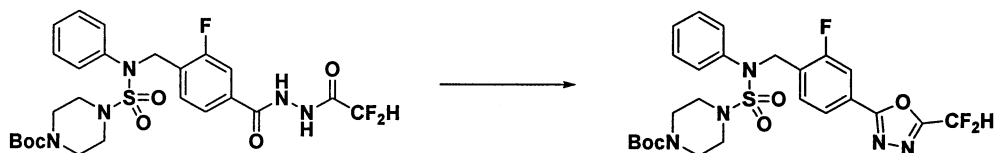
Ví dụ 11: Hợp chất 11301, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



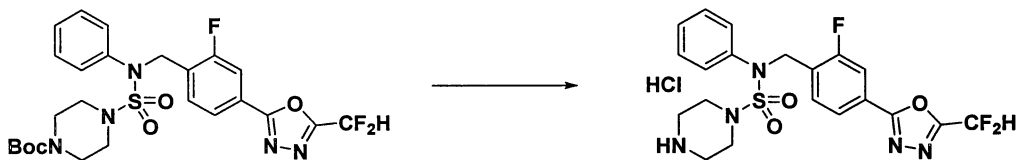
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-fluoro-4-(hydrazinyl)benzyl)-N-phenylsulfonyl)piperazine-1-carboxylat (1,458 g, 2,872 mmol) và triethylamin (0,796 ml, 5,745 mmol) trong N,N-dimetylformit (10 ml) được khuấy ở 0°C, và được trộn với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,375 ml, 3,447 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu không màu (0,078 g, 4,8%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(4-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylsulfonyl)piperazine-1-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difluoroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-N-phenylsulfonyl)piperazine-1-carboxylat (0,671 g, 1,146 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonyl-methanimidat (0,410 g, 1,719 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-25%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,382 g, 58,7%).

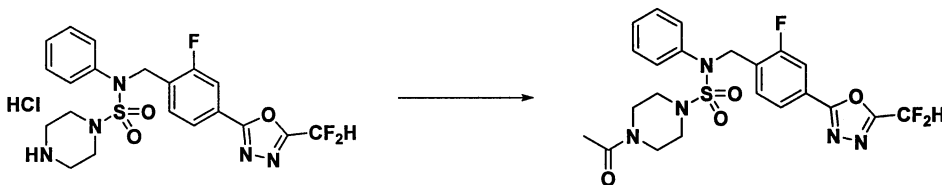
Bước 3: Hợp chất 11301



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,460 g, 0,810 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 4,052 ml, 16,209 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng diethylene (5 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,400 g, 97,9%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (s, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,44 – 7,38 (m, 2,25H), 7,37 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,30 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,04 (s, 2H), 3,41 – 3,37 (m, 4H), 3,14 – 3,09 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 468,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 12: Hợp chất 11302, 4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

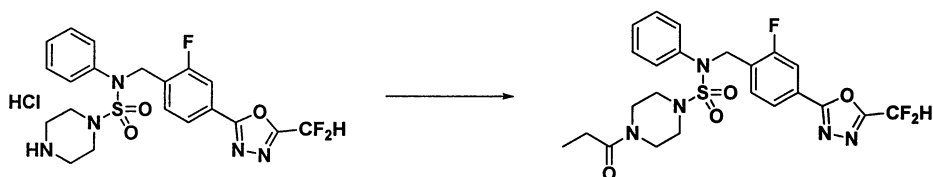


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,060 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,008 ml, 0,119 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,031 ml, 0,179 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không.

Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được 4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,017 g, 56,0%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,40 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,43 (s, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 510,3 ($\text{M}^+ + 1$).

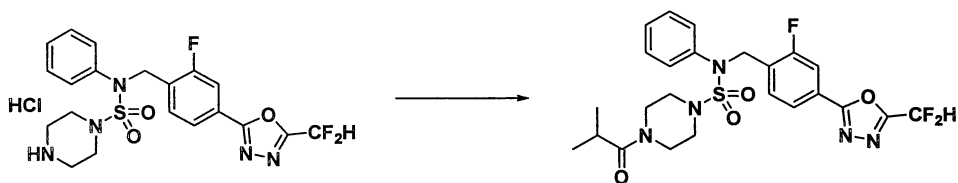
Ví dụ 13: Hợp chất 11303, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenyl-4-propionylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,060 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với propionyl clorua (0,010 ml, 0,119 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,031 ml, 0,179 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenyl-4-propionylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng không màu (0,021 g, 67,4%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,5$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,32 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,98 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); LRMS (ES) m/z 524,3 ($\text{M}^+ + 1$).

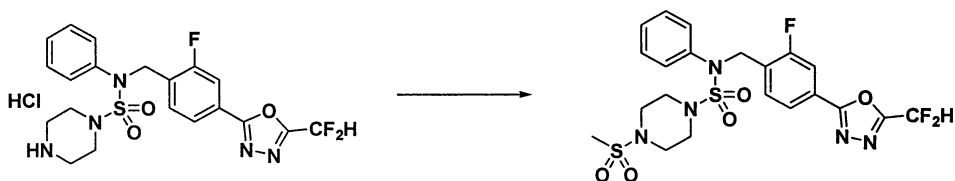
Ví dụ 14: Hợp chất 11304, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,060 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với isobutyryl clorua (0,012 ml, 0,119 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,031 ml, 0,179 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-isobutyryl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng dầu không màu (0,023 g, 71,9%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,6$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,84 (dt, 1H, $J = 13,6, 6,7$ Hz), 0,98 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz); LRMS (ES) m/z 538,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 15: Hợp chất 11305, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



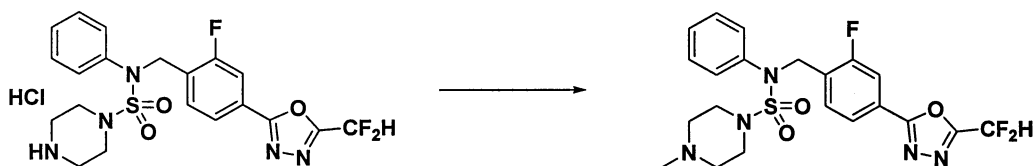
Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,060 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,009 ml, 0,119 mmol) và N,N-

diisopropyletylamin (0,031 ml, 0,179 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,028 g, 86,2%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,46 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,36 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,04 (s, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 4H), 3,19 – 3,06 (m, 4H), 2,90 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 546,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 16: Hợp chất 11306 hydroclorua, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua

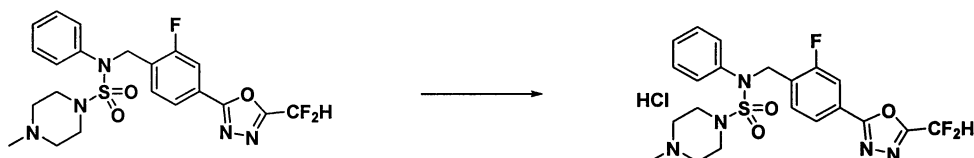
Bước 1: Hợp chất 11306, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,099 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,074 ml, 0,992 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,063 g, 0,298 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 41,9%).

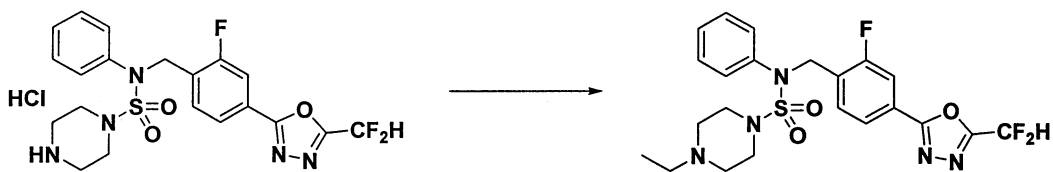
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,66 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,00 (s, 2H), 3,20 – 3,07 (m, 4H), 2,36 – 2,20 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 482,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Bước 2: Hợp chất 11306 hydroclorua



Dung dịch của N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-4-methyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid (0,040 g, 0,083 mmol) trong etyl axetat (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EtOAc, 0,249 ml, 0,249 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (2 ml) và hexan (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-4-methyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 83,7%).

Ví dụ 17: Hợp chất 11307, N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-4-etyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid

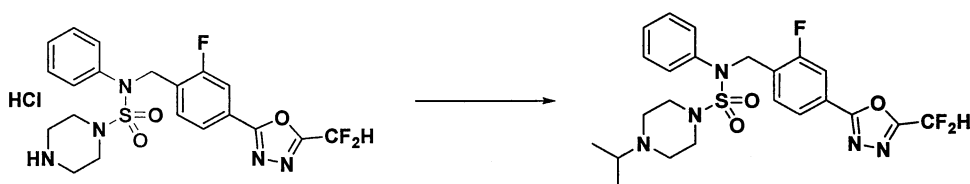


Hỗn hợp của N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid hydroclorua (0,050 g, 0,099 mmol) và axetandehit (0,028 ml, 0,496 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,063 g, 0,298 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được N-(4-(5-(difluoromethyl)-

1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-etyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng màu nâu (0,025 g, 50,8%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,33 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); LRMS (ES) m/z 496,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 18: Hợp chất 11308, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

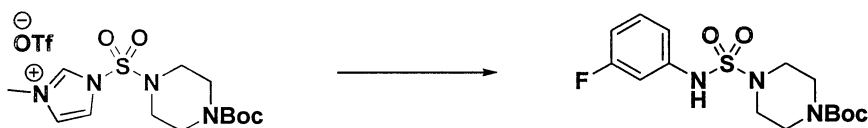


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,099 mmol) và axeton (0,036 ml, 0,496 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,063 g, 0,298 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 60-90%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,019 g, 37,6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J = 10,2, 1,6$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,00 (s, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 4H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 4H), 0,92 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz); LRMS (ES) m/z 510,4 ($M^+ + 1$).

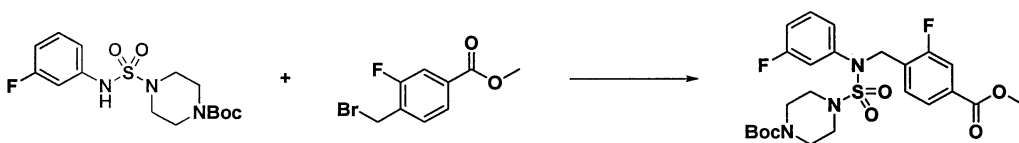
Ví dụ 19: Hợp chất 11309, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của 1-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (3,340 g, 6,952 mmol) và 3-floroanilin (0,732 ml, 7,647 mmol) trong axetonitril (30 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (10 ml) và hexan (100 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,950 g, 78,0%).

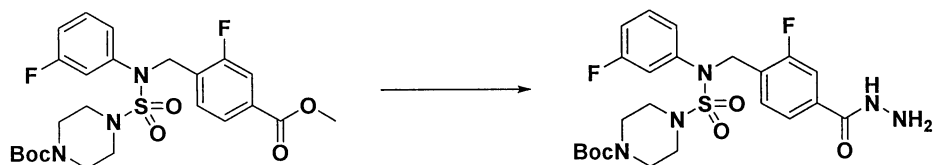
Bước 2: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,950 g, 5,425 mmol) trong N,N-dimetylformit (20 ml) được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,282 g, 7,053 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 4-(bromometyl)-3-florobenzoat (1,474 g, 5,968 mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-

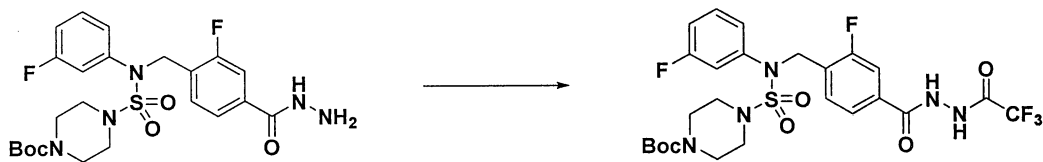
N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,810 g, 98,5%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (2,810 g, 5,347 mmol) và hydrazin hydrat (5,197 ml, 106,932 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (70 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 2,376 g, 84,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,000 g, 1,903 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 2,2,2-anhydrit trifloroaxetic (0,265 ml, 1,903 mmol) và trietylamin (0,659 ml, 4,757 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng

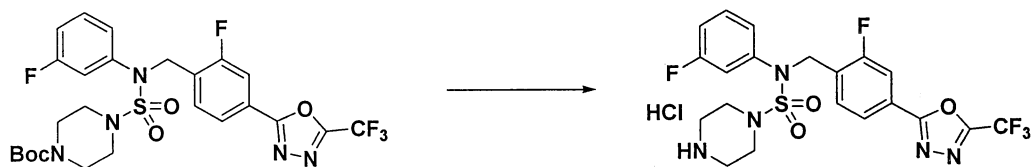
magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,855 g, 72,3%).

Bước 5: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,855 g, 1,376 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,492 g, 2,063 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,525 g, 63,2%).

Bước 6: Hợp chất 11309

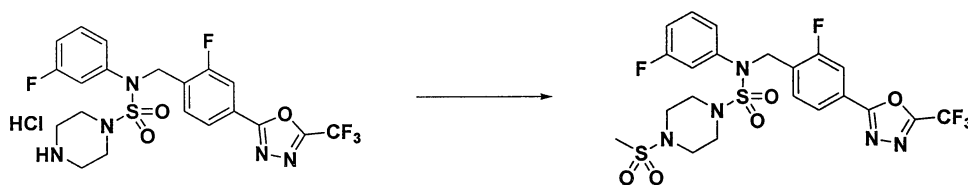


Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,525 g, 0,870 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 4,349 ml, 17,396 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp

đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng dietylete (5 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua as beige solid (0,460 g, 98,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 2H), 7,88 – 7,85 (m, 2H), 7,64 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,07 (s, 2H), 3,53 – 3,38 (m, 4H), 3,22 – 3,05 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 504,2 ($M^+ + 1$).

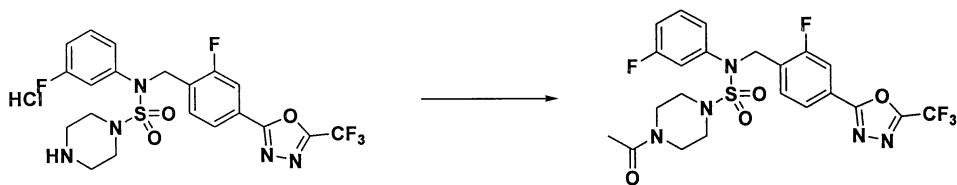
Ví dụ 20: Hợp chất 11310, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)-4-(metylsunfonyl)piperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,014 ml, 0,185 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,049 ml, 0,278 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)-4-(metylsunfonyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,044 g, 81,7%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,15 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 582,2 ($M^+ + 1$).

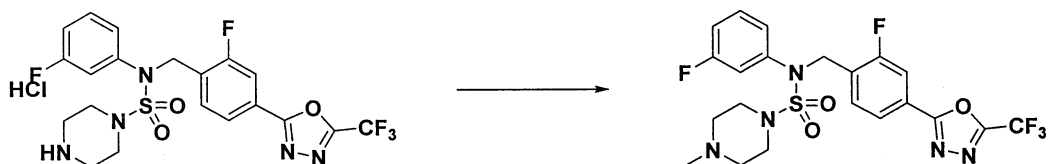
Ví dụ 21: Hợp chất 11311, 4-axetyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)piperazin-1-sulfonamid hydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,013 ml, 0,185 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,049 ml, 0,278 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 40-80%) để thu được 4-axetyl-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)piperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất lỏng màu nâu (0,035 g, 69,3%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 546,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 22: Hợp chất 11312, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamid



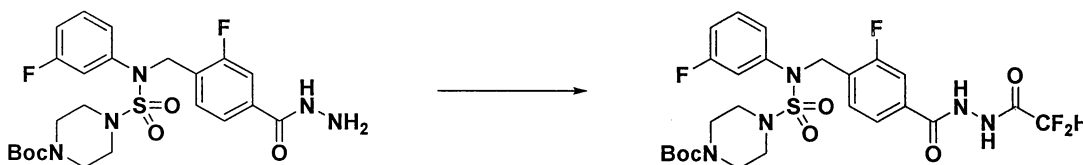
Hỗn hợp của N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)piperazin-1-sulfonamid hydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,069 ml, 0,926 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,059 g, 0,278 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu

được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-florophenyl)-4-methylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 83,5%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,7$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,6$ Hz), 7,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,68 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 518,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 23: Hợp chất 11313, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



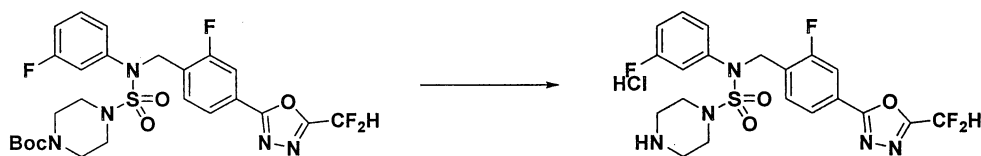
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,370 g, 2,607 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,324 ml, 2,607 mmol) và trietylamin (0,903 ml, 6,517 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; ethyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu be (1,230 g, 78,2%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,230 g, 2,038 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,728 g, 3,057 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,941 g, 78,9%).

Bước 3: Hợp chất 11313

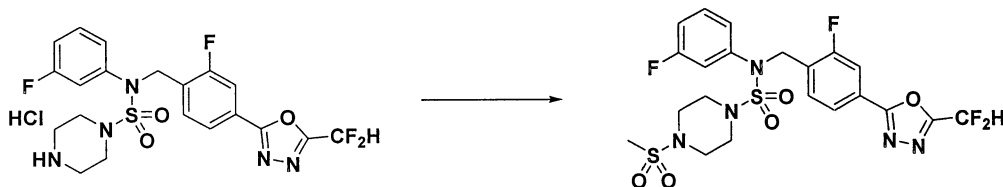


Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,941 g, 1,607 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 8,035 ml, 32,140 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng dietylete (5 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,785 g, 93,6%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02 (s, 2H), 7,85 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,67 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,46 – 7,36 (m,

2,25H), 7,29 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,07 (s, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 4H), 3,14 – 3,12 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 486,2 ($M^+ + 1$).

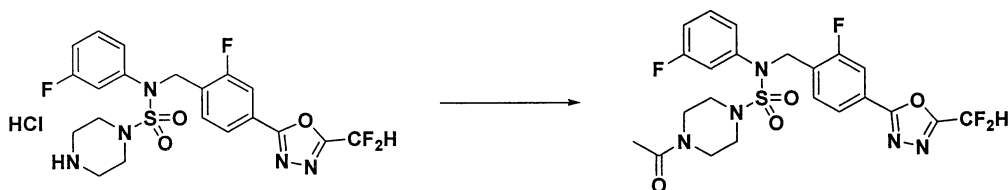
Ví dụ 24: Hợp chất 11314, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)-4-(metylsunfonyl)piperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,015 ml, 0,192 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,050 ml, 0,287 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)-4-(metylsunfonyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,047 g, 87,1%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J = 10,2, 1,5$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,46 – 7,36 (m, 2,25H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,20 – 3,11 (m, 4H), 2,91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 564,3 ($M^+ + 1$).

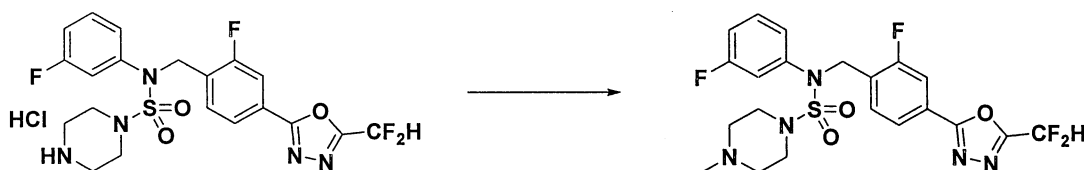
Ví dụ 25: Hợp chất 11315, 4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,014 ml, 0,192 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,050 ml, 0,287 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 40-80%) để thu được 4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng màu vàng (0,036 g, 71,2%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,36 (s, 0,25H), 7,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,07 (s, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 528,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 26: Hợp chất 11316, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit

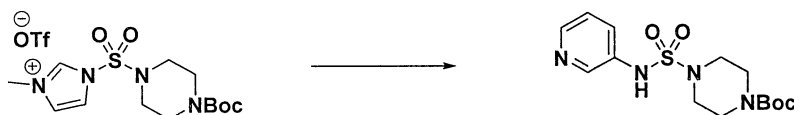


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)piperazin-1-sunfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,071 ml, 0,958 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,061 g, 0,287 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(3-florophenyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,038 g, 79,4%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,45 – 7,35 (m, 2,25H), 7,30 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 5,06 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 500,2 ($M^+ + 1$).

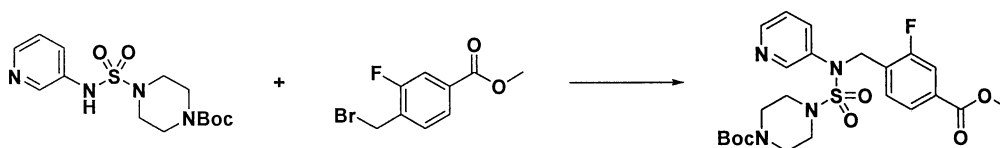
Ví dụ 27: Hợp chất 11317, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của 1-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (3,340 g, 6,952 mmol) và pyridin-3-amin (0,720 g, 7,647 mmol) trong axetonitril (30 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50-80%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (10 ml) và hexan (100 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,745 g, 73,3%).

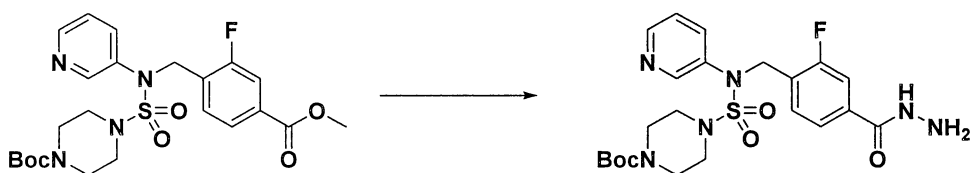
Bước 2: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,745 g, 5,096 mmol) trong N,N-dimetylformit (20 ml) được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,265 g, 6,625 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10

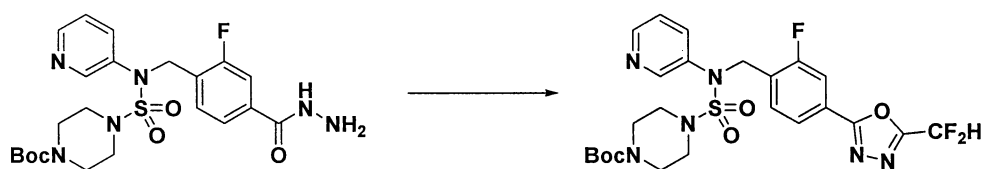
phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với methyl 4-(bromomethyl)-3-florobenzoat (1,385 g, 5,606 mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu be (1,220 g, 47,1%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat



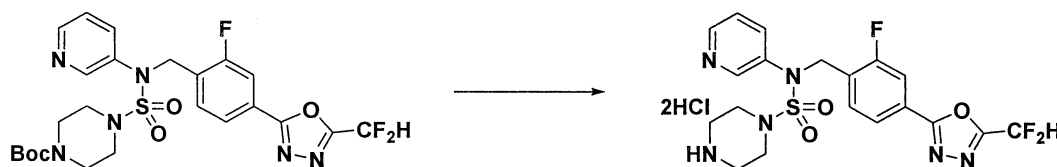
tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat (1,220 g, 2,399 mmol) và hydrazin hydrat (2,332 ml, 47,978 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (50 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat, 0,702 g, 57,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincabonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,350 g, 0,688 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,086 ml, 0,688 mmol) và trietylamin (0,238 ml, 1,721 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,233 g, 59,5%).

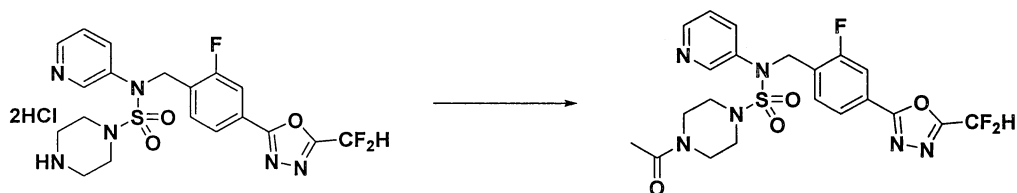
Bước 5: Hợp chất 11317



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,233 g, 0,410 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 2,049 ml, 8,196 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,210 g, 94,8%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 2H), 8,81 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,86 – 7,79 (m, 1,25H), 7,75 – 7,37 (m, 3,75H), 5,11 (2, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,14 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 469,3 ($\text{M}^+ + 1$).

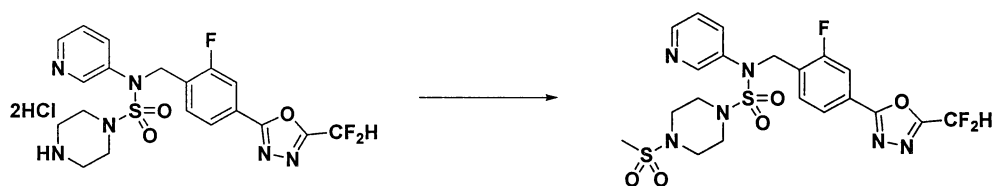
Ví dụ 28: Hợp chất 11318, 4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,092 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,013 ml, 0,185 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,065 ml, 0,369 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 60-90%) để thu được 4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng màu nâu (0,018 g, 38,2%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (m, 1H), 8,45 (dd, 1H, $J = 4,7, 1,4$ Hz), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,5$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,52 (s, 0,25H), 7,53 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,25H), 7,41 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 5,08 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,28 – 3,16 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 511,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 29: Hợp chất 11319, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-(metylsunfonyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

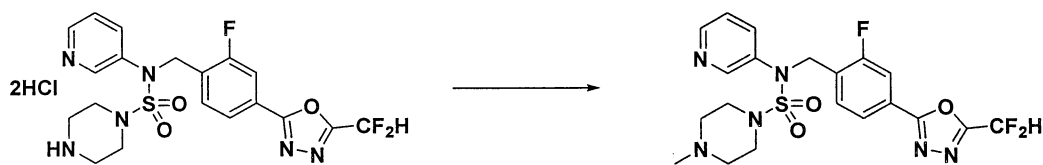


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,092 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,014 ml, 0,185 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,065 ml, 0,369 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ

trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-(metylsunfonyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,041 g, 81,2%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 7,69 – 7,60 (m, 1,25H), 7,53 (s, 0,5H), 7,42 (m, 1,25H), 5,08 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 547,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 30: Hợp chất 11320, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-metyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



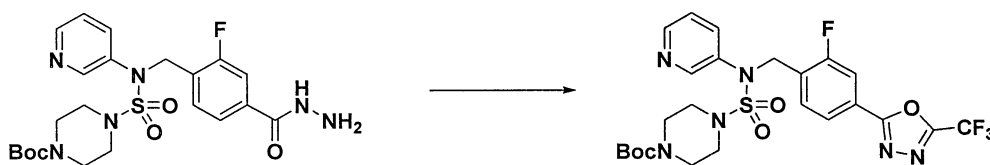
Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,092 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,069 ml, 0,924 mmol) trong diclorometan (4 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,059 g, 0,277 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-metyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng không màu (0,011 g, 24,7%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 8,44 (dd, 1H, $J = 4,7, 1,5$ Hz), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,6$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,63 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,25H), 7,41 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz),

5,07 (s, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 4H), 2,36 – 2,22 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 483,3 ($M^+ + 1$).

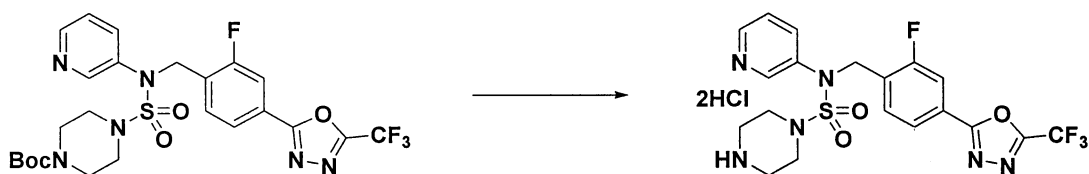
Ví dụ 31: Hợp chất 11321, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,350 g, 0,688 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 2,2,2-anhydrit trifloroaxetic (0,096 ml, 0,688 mmol) và trietylamin (0,238 ml, 1,721 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,097 g, 24,0%).

Bước 2: Hợp chất 11321

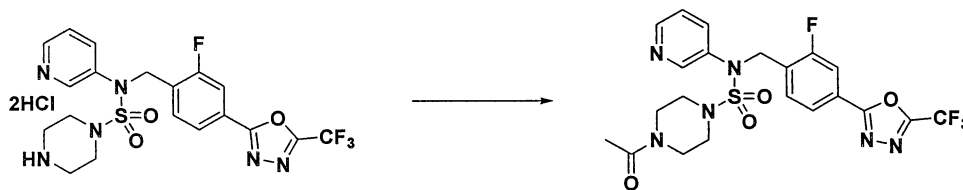


Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,097 g, 0,165 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,827 ml, 3,307 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó,

nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,082 g, 88,6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 2H), 8,76 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J = 8,3, 4,9$ Hz), 5,13 (s, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 4H), 3,14 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 487,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 32: Hợp chất 11322, 4-axetyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

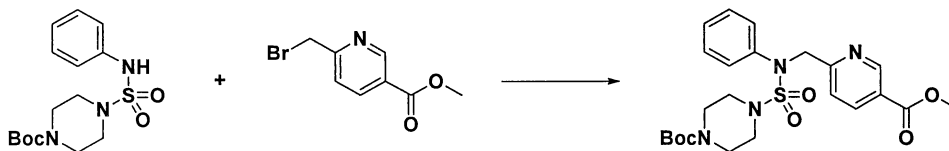


Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dihydroclorua (0,070 g, 0,125 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,018 ml, 0,250 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,087 ml, 0,501 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-axetyl-N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất lỏng màu vàng (0,046 g, 69,6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,44 (dd, 1H, $J = 4,7, 1,4$ Hz), 7,93 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,7$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,41 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,48 – 3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,02 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 529,3 ($M^+ + 1$).

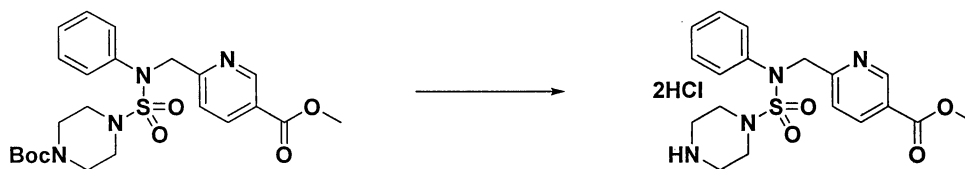
Ví dụ 33: Hợp chất 11363, N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,600 g, 1,757 mmol) trong N,N-dimetylformit (10 ml) được bổ sung từ từ natri hydrua (60,00%, 0,091 g, 2,285 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với methyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,485 g, 2,109 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong hexan (100 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,585 g, 67,9%).

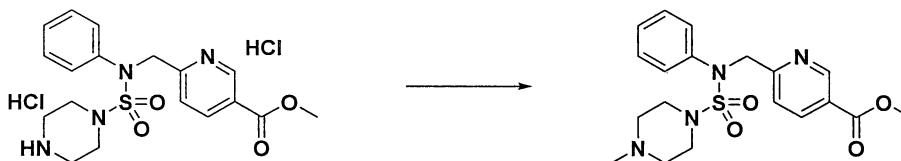
Bước 2: methyl 6-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,585 g, 1,192 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 4,472 ml, 17,887 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (10 ml) và hexan (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan,

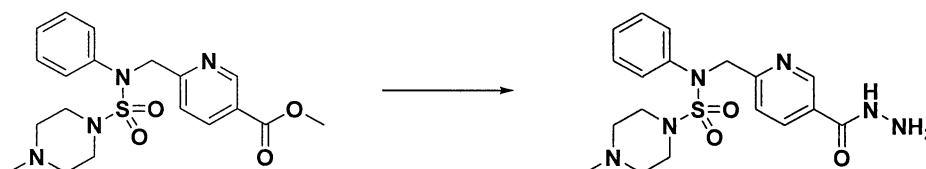
và được sấy khô để thu được methyl 6-((N-phenylpiperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (0,550 g, 99,5%).

Bước 3: methyl 6-(((4-methyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat



Hỗn hợp của methyl 6-((N-phenylpiperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat dihydroclorua (0,550 g, 1,187 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,884 ml, 11,870 mmol) trong diclorometan (15 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,755 g, 3,561 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong diclorometan (3 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được methyl 6-(((4-methyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,420 g, 87,5%).

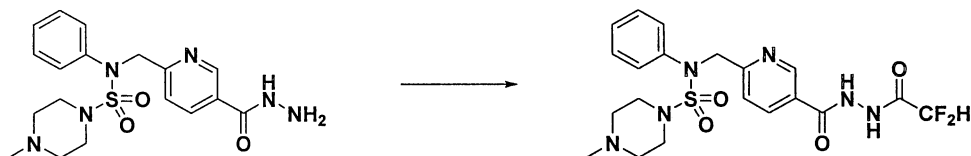
Bước 4: N-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-methyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamidit



Hỗn hợp của methyl 6-(((4-methyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat (0,420 g, 1,038 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (1,009 ml, 20,767 mmol), và được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng diclorometan (10 ml) và dietylete (70 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng dietylete, và được

sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,299 g, 71,2%).

Bước 5: N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,299 g, 0,739 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,088 ml, 0,813 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong diclorometan (5 ml) và hexan (100 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,256 g, 71,8%).

Bước 6: Hợp chất 11363



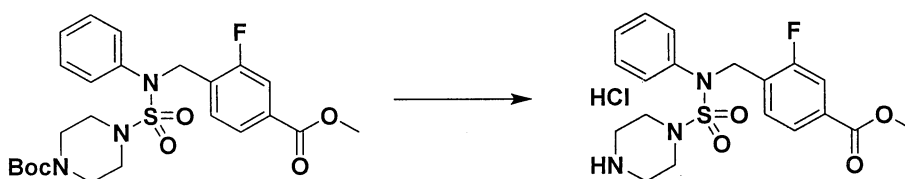
N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,256 g, 0,531 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,632 g, 2,653 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào

hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong hexan (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,082 g, 33,3%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,40 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,70 – 7,68 (m, 1,25H), 7,56 (s, 0,5H), 7,51 (dd, 2H, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 7,43 (s, 0,25H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,17 (t, 4H, $J = 5,0$ Hz), 2,28 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz), 2,15 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 465,4 ($\text{M}^+ + 1$).

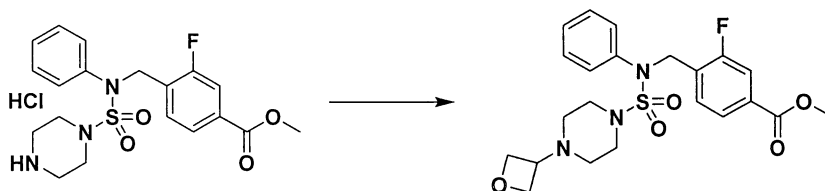
Ví dụ 34: Hợp chất 11379, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 3-floro-4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



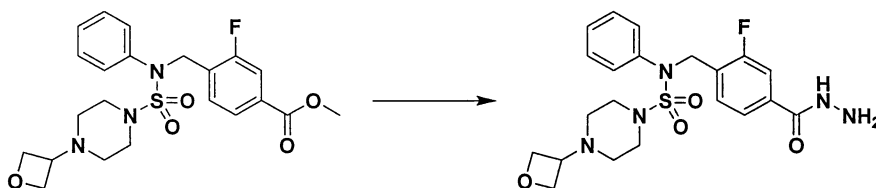
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(2-floro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat (2,640 g, 5,201 mmol) trong etyl axetat (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 13,003 ml, 52,012 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (20 ml) và hexan (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 3-floro-4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (2,280 g, 98,7%).

Bước 2: metyl 3-floro-4-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



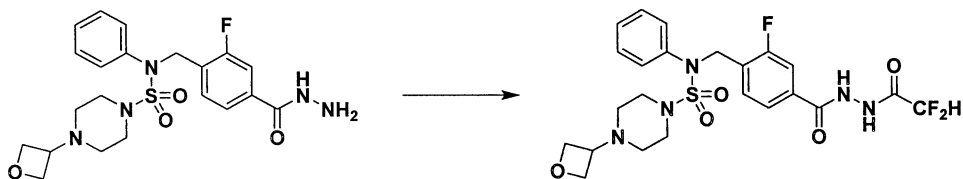
Metyl 3-floro-4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,440 g, 0,991 mmol), oxetan-3-on (0,214 g, 2,974 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,630 g, 2,974 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong diclorometan (3 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 3-floro-4-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu be (0,286 g, 62,3%).

Bước 3: N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



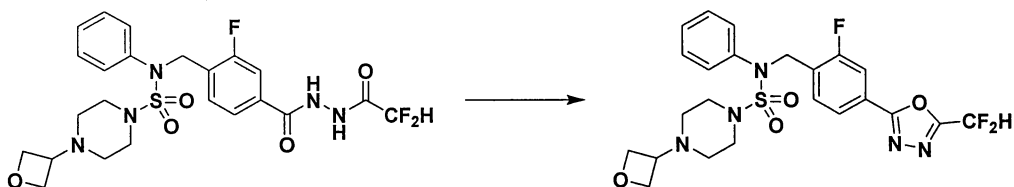
Metyl 3-floro-4-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,286 g, 0,617 mmol) và hydrazin monohydrat (0,300 ml, 6,170 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng diclorometan (5 ml) và hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,241 g, 84,3%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,241 g, 0,520 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,068 ml, 0,624 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,136 ml, 0,780 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit, 0,270 g, 95,9%, chất rắn màu nâu).

Bước 5: Hợp chất 11379

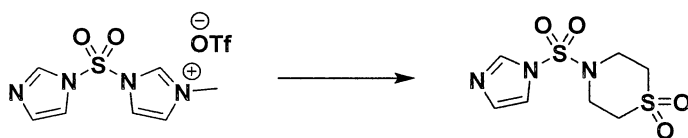


N-(4-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-florobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,270 g, 0,499 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,238 g, 0,997 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 60-90%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-florobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 16,1%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,7$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J = 10,2, 1,7$ Hz), 7,69 – 7,57 (m, 1,25H), 7,54 (s, 0,5H), 7,48 – 7,40 (m, 2,25H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,40 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,41 (p, 1H, $J = 6,2$ Hz), 3,20 – 3,17 (m, 4H), 2,25 (t, 4H, $J = 4,9$ Hz); LRMS (ES) m/z 524,4 ($\text{M}^+ + 1$).

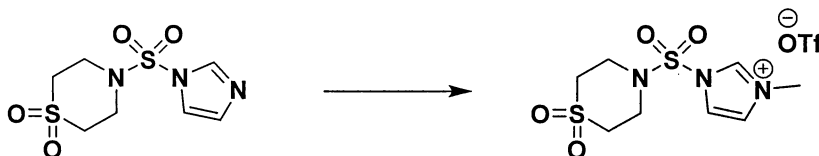
Ví dụ 35: Hợp chất 11440, N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit

Bước 1: 4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)thiomorpholin 1,1-dioxit



Hỗn hợp của 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (4,400 g, 12,145 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,970 g, 14,574 mmol) trong axetonitril (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong diclorometan (10 ml) và hexan (200 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)thiomorpholin 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,635 g, 50,7%).

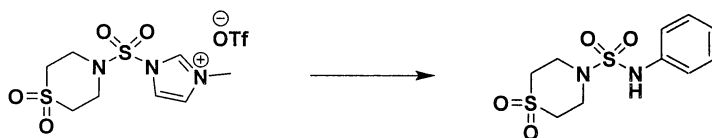
Bước 2: 1-((1,1-dioxidothiomorpholino)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



Dung dịch của 4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (1,635 g, 6,163 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở 0°C với metyl triflorometansunfonat (0,744 ml, 6,779 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng

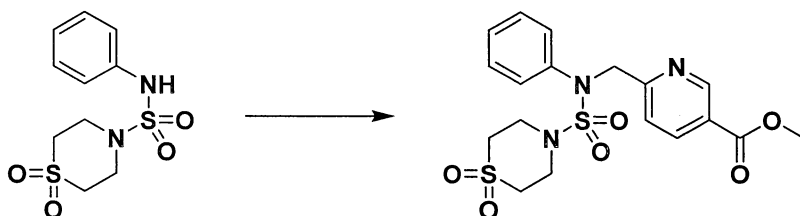
được pha loãng bằng hexan (40 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-((1,1-dioxidothiomorpholino)sulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,600 g, 98,2%).

Bước 3: N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit



Dung dịch của 1-((1,1-dioxidothiomorpholino)sulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (1,300 g, 3,027 mmol) trong axetonitril (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anilin (0,415 ml, 4,541 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,220 g, 25,0%).

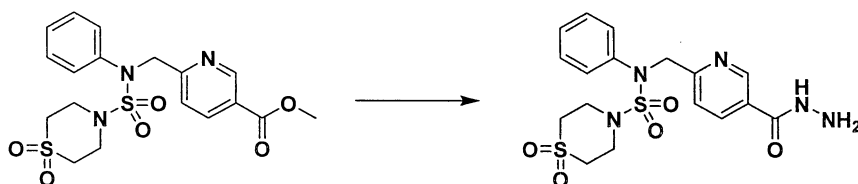
Bước 4: methyl 6-(((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit (0,220 g, 0,758 mmol) trong N,N-dimetylformit (10 ml) được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,909 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với methyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,227 g, 0,985 mmol), và được khuấy trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

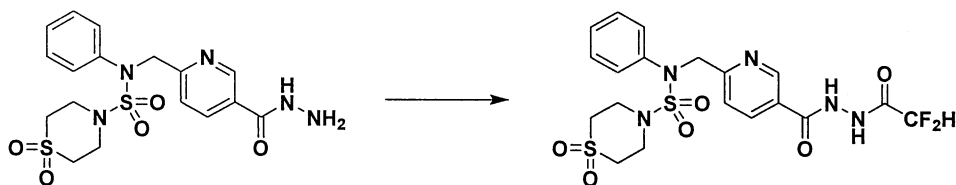
dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong diclorometan (5 ml) và hexan (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-(((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (0,250 g, 75,1%).

Bước 5: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit



Metyl 6-(((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,250 g, 0,569 mmol) và hydrazin monohydrat (0,036 ml, 0,739 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (10 ml) và hexan (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,212 g, 84,8%).

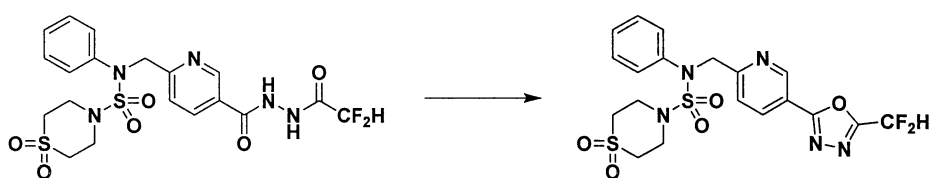
Bước 6: N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit (0,212 g, 0,482 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,063 ml, 0,579 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,126 ml, 0,724 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit, 0,220 g, 88,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 7: Hợp chất 11440

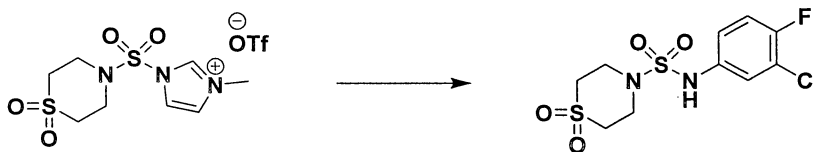


N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit (0,220 g, 0,425 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,203 g, 0,850 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu be (0,043 g, 20,3%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 8,39 (dd, 1H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 7,72 – 7,63 (m, 1,25H), 7,59 – 7,47 (m, 2,5H), 7,46 – 7,34 (m, 2,25H), 7,29 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,69 – 3,68 (m, 4H), 3,22 – 3,20 (m, 4H); LRMS (ES) *m/z* 500,3 (*M*⁺+1).

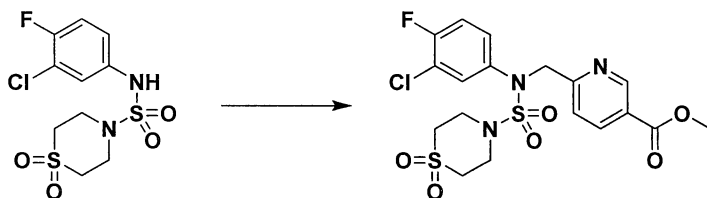
Ví dụ 36: Hợp chất 11498, N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-cloro-4-florophenyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit



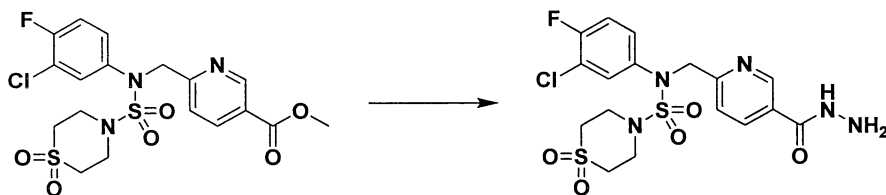
Hỗn hợp của 1-((1,1-dioxidothiomorpholino)sulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (1,460 g, 3,400 mmol) và 3-cloro-4-florooanilin (0,594 g, 4,080 mmol) trong axetonitril (20 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu be (0,709 g, 60,8%).

Bước 2: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



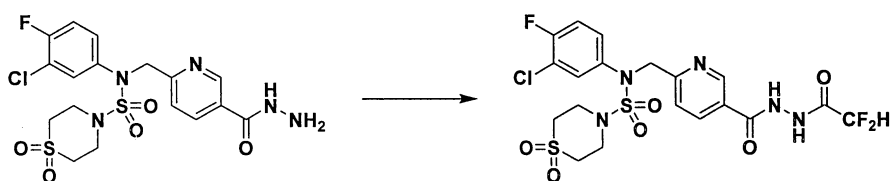
Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit (0,400 g, 1,167 mmol) trong N,N-dimetylformit (10 ml) được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,061 g, 1,517 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,322 g, 1,400 mmol), và được khuấy trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-60%) để thu được metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (0,348 g, 60,6%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit



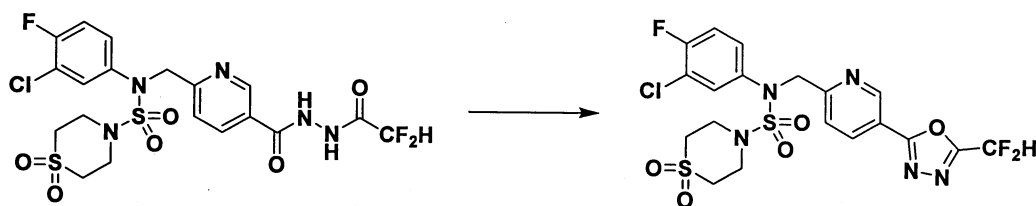
Hỗn hợp của metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,250 g, 0,508 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,494 ml, 10,164 mmol), và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (5 ml) và hexan (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,207 g, 82,8%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit



Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit (0,207 g, 0,421 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,115 ml, 0,926 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,220 ml, 1,262 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 60-90%) để thu được N-(3-cloro-4-

Bước 5: Hợp chất 11498

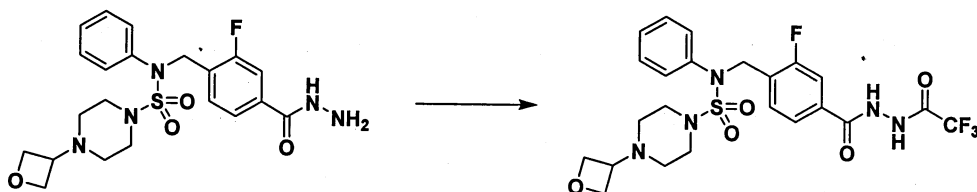


N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit (0,148 g, 0,260 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-methanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,093 g, 0,390 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml), và tiếp đó hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-60%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-sunfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,051 g, 35,6%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (dd, 1H, $J = 2,2, 0,8$ Hz), 8,40 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 6,6, 2,7$ Hz), 7,71 – 7,64 (m, 1,25H), 7,62 – 7,51 (m, 1,5H), 7,47 – 7,37 (m, 1,25H), 5,11 (s, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 4H), 3,26 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 552,5 ($\text{M}^+ + 1$).

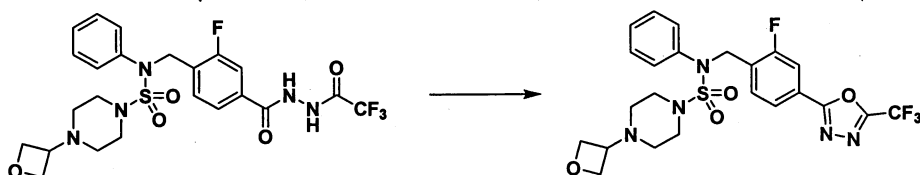
Ví dụ 37: Hợp chất 11527, N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: N-(2-floro-4-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của N-(2-floro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,500 g, 1,079 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit trifloroaxetic (0,168 ml, 1,187 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,225 ml, 1,294 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-floro-4-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,589 g, 97,6%).

Bước 2: Hợp chất 11527



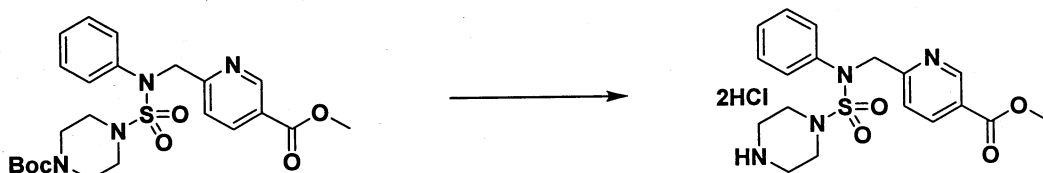
Hỗn hợp của N-(2-floro-4-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,569 g, 1,017 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,157 ml, 2,034 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,354 ml, 2,034 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-floro-4-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,186 g, 33,8%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,36 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 7,2$

Hz), 5,05 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,26 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 542,5 (M^++1).

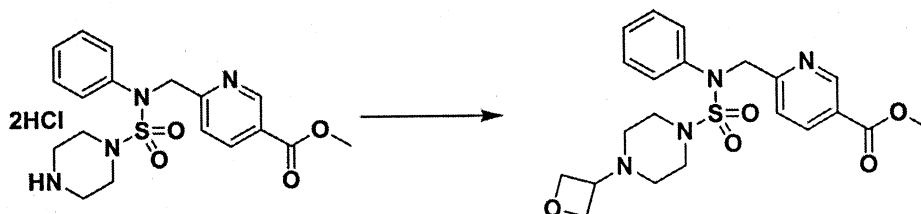
Ví dụ 38: Hợp chất 11528, 4-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-N-((5-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua



Dịch huyền phù của tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-carboxylat (0,760 g, 1,549 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 5,809 ml, 23,238 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (20 ml) và hexan (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (0,710 g, 98,9%).

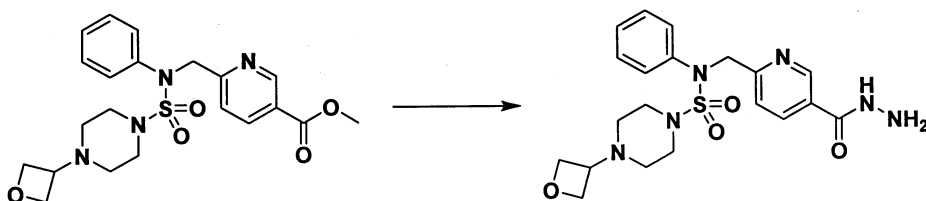
Bước 2: metyl 6-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



Hỗn hợp của metyl 6-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua (0,710 g, 1,532 mmol), oxetan-3-on (0,269 ml, 4,597 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,667 ml, 3,831 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,649 g, 3,065 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

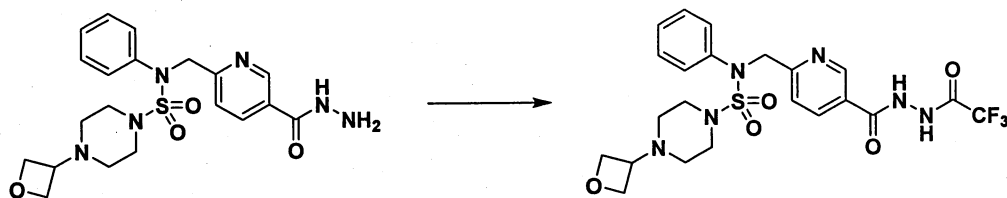
natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được methyl 6-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (0,621 g, 90,8%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của methyl 6-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,621 g, 1,391 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (1,352 ml, 27,815 mmol), và được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 80 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,420 g, 67,6%).

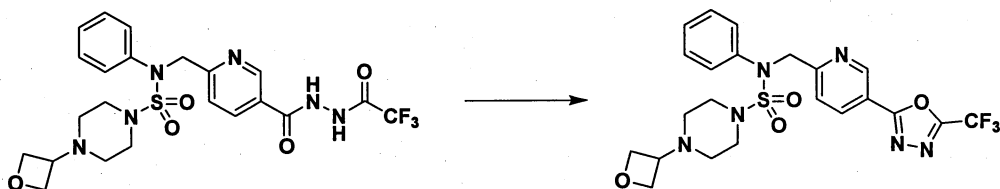
Bước 4: 4-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,200 g, 0,448 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit trifloroaxetic (0,070 ml, 0,493 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,537 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô

đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 80-100%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 4-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,202 g, 83,1%).

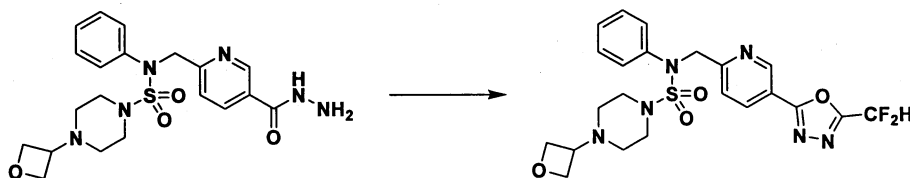
Bước 5: Hợp chất 11528



Hỗn hợp của 4-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit (0,202 g, 0,372 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,058 ml, 0,745 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,130 ml, 0,745 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 50-80%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (3 ml) và hexan (15 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 4-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-N-((5-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,092 g, 47,1%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,43 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,37 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 5,13 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,23 (s, 4H), 2,34 – 2,28 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 525,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 39: Hợp chất 11574, N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

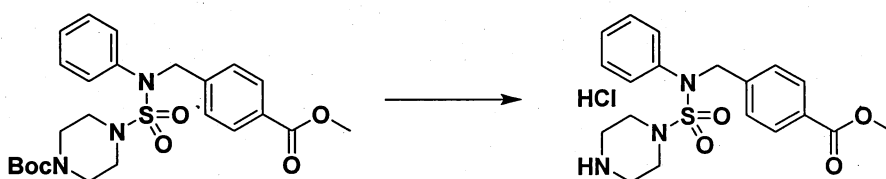


Dung dịch của N-((5-(hydrazinacarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid (0,600 g, 1,344 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được trộn hồi lưu với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,501 ml, 4,031 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,936 ml, 5,375 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,480 g, 70,5%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,43 – 8,36 (m, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 1,25H), 7,59 – 7,43 (m, 2,75H), 7,36 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,12 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,40 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,40 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 3,21 (s, 4H), 2,25 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 507,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 40: Hợp chất 11575, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid

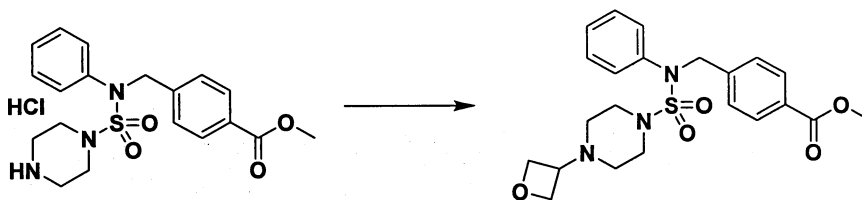
Bước 1: methyl 4-((N-phenylpiperazin-1-sulfonamido)methyl)benzoat hydroclorua



Dịch huyền phù của tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperazin-1-carboxylat (3,060 g, 6,250 mmol) trong 1,4-dioxan (30 ml)

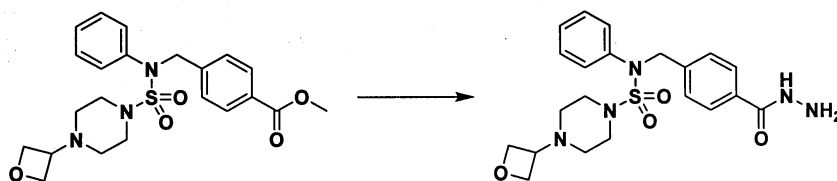
được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 15,625 ml, 62,501 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20 ml) và hexan (100 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (2,560 g, 96,2%).

Bước 2: metyl 4-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (2,560 g, 6,010 mmol), oxetan-3-on (0,704 ml, 12,021 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,570 ml, 9,016 mmol) trong diclorometan (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được xử lý với natri triaxetoborohydrua (2,548 g, 12,021 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lỏng hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,450 g, 91,5%).

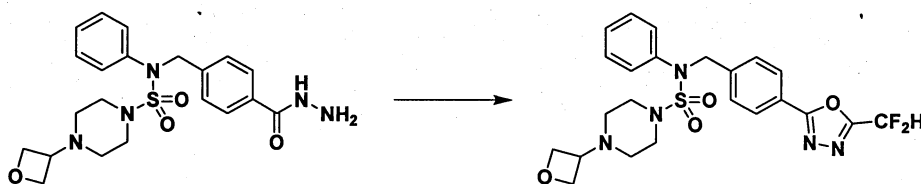
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-(((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (1,850 g, 4,152 mmol) và kali cacbonat (11,477 g, 83,047 mmol)

trong nước (5 ml)/metanol (50 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (6,054 ml, 124,571 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (1,120 g, 60,5%).

Bước 4: Hợp chất 11575

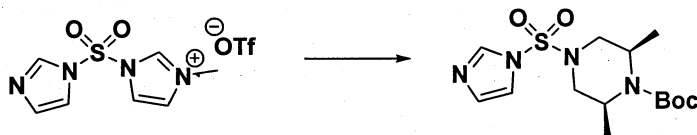


Dung dịch đã khuấy của N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid (0,500 g, 1,122 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được trộn hồi lưu với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,419 ml, 3,367 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,586 ml, 3,367 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm được hòa tan trong etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,397 g, 70,0%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,52 - 7,50 (m, 2,5H), 7,45 - 7,36 (m, 2,25H), 7,34 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,40 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,41 (m, 1H), 3,20 (s, 4H), 2,26 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 506,3 ($\text{M}^+ + 1$).

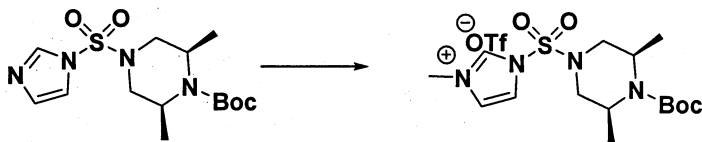
Ví dụ 41: Hợp chất 11640, (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl (2S,6R)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



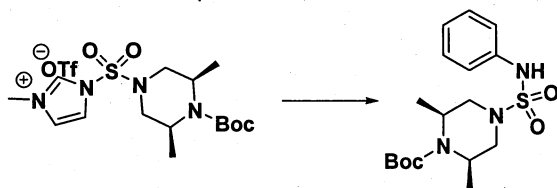
Dung dịch của 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (4,000 g, 11,041 mmol) và tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (2,603 g, 12,145 mmol) trong axetonitril (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (2,800 g, 73,6%).

Bước 2: 1-(((3S,5R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



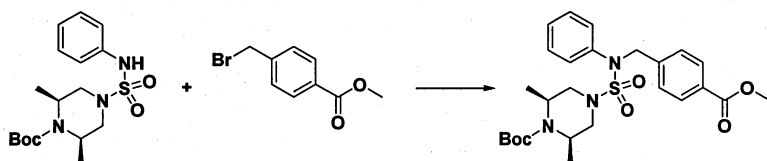
Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (2,800 g, 8,129 mmol) và metyl triflorometansunfonat (0,892 ml, 8,129 mmol) trong diclorometan (80 ml) được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(((3S,5R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat, 4,000 g, 96,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



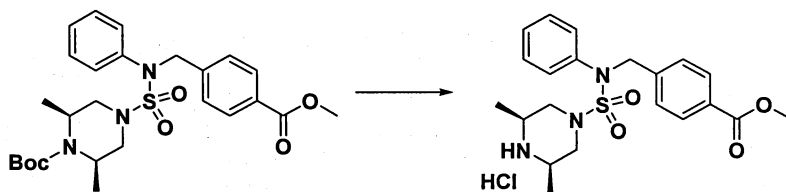
Hỗn hợp của 1-(((3S,5R)-4-(tert-butoxycarbonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (4,000 g, 7,866 mmol) và anilin (0,790 ml, 8,652 mmol) trong axetonitril (100 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,800 g, 61,9%).

Bước 4: tert-butyl (2S,6R)-4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-cacboxylat



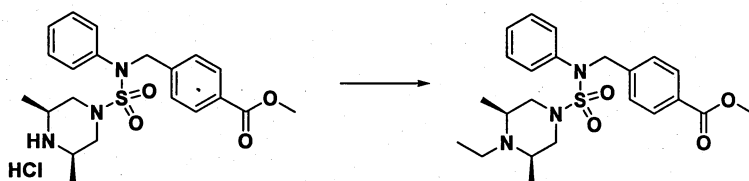
Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,700 g, 4,601 mmol) và kali cacbonat (0,954 g, 6,902 mmol) trong N,N-dimetylformit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,159 g, 5,061 mmol) và kali iodua (0,382 g, 2,301 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,100 g, 88,2%).

Bước 5: methyl 4-((((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)methyl)benzoat hydroclorua



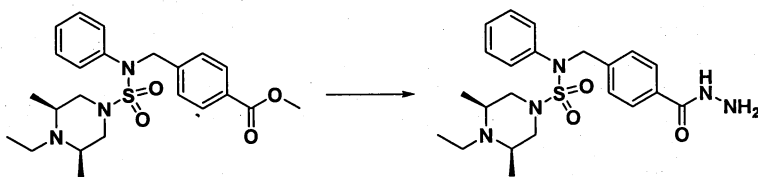
Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-carboxylat (1,500 g, 2,898 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,449 ml, 5,796 mmol) trong diclorometan (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (methyl 4-((((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)methyl)benzoat hydroclorua, 1,300 g, 98,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: methyl 4-((((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)methyl)benzoat



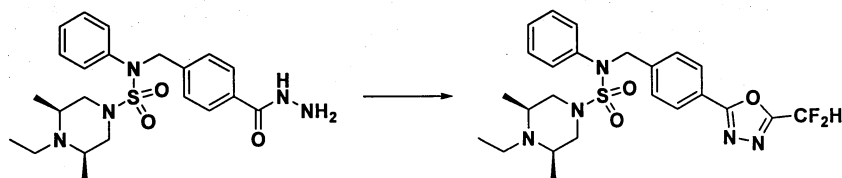
Dung dịch của methyl 4-((((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)methyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,441 mmol), axetandehit (0,039 g, 0,881 mmol) và axit axetic (0,028 ml, 0,485 mmol) trong diclorometan (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,187 g, 0,881 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl 4-((((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)methyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,130 g, 66,2%).

Bước 7: (3S,5R)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metylbenzoat (0,130 g, 0,292 mmol) và hydrazin monohydrat (0,142 ml, 2,918 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được (3S,5R)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 76,9%).

Bước 8: Hợp chất 11640

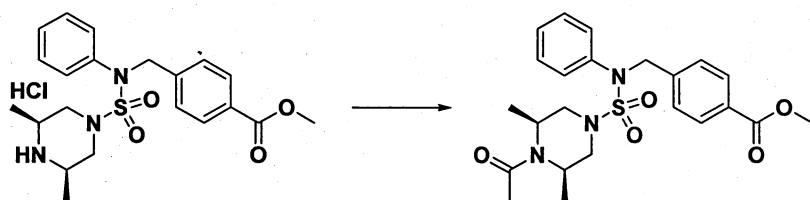


Dung dịch của (3S,5R)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,050 g, 0,112 mmol), trietylamin (0,078 ml, 0,561 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,042 ml, 0,337 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 61,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 – 8,01 (m, 2 H), 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,34 – 7,24 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,3 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,3 H), 4,90 (s, 2 H), 3,55 – 3,53 (m, 2 H), 3,04 – 3,01 (m, 2 H), 2,97 – 2,49 (m, 4 H), 1,16 – 1,00 (m, 6 H), 0,98 – 0,82 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 506,4 ($\text{M}^+ + 1$).

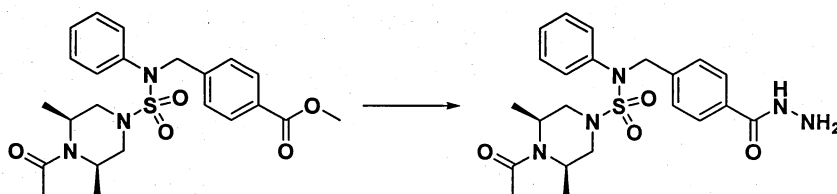
Ví dụ 42: Hợp chất 11641, (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 4-((((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((((3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,441 mmol), trietylamin (0,092 ml, 0,661 mmol) và anhydrit axetic (0,083 ml, 0,881 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,140 g, 69,1%).

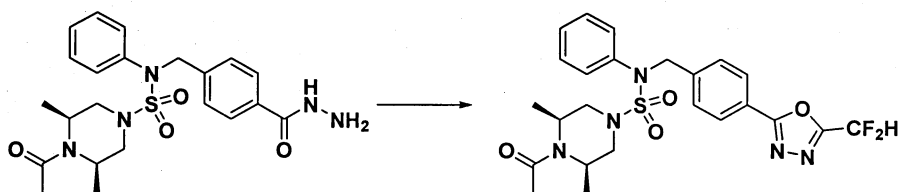
Bước 2: (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl 4-((((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,140 g, 0,305 mmol) và hydrazin monohydrat (0,148 ml,

3,046 mmol) trong ethanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,098 g, 70,0%).

Bước 3: Hợp chất 11641

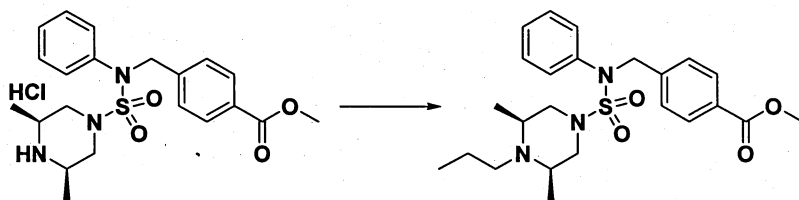


Dung dịch của (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,050 g, 0,109 mmol), trietylamin (0,076 ml, 0,544 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,041 ml, 0,326 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,039 g, 69,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 – 8,03 (m, 2 H), 7,45 – 7,43 (m, 2 H), 7,36 – 7,16 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,2 H), 6,91 (s, 0,4 H), 6,79 (s, 0,2 H), 4,94 (s, 2 H), 3,97 (brs, 2 H), 3,53 – 3,45 (m, 2 H), 2,70 – 2,66 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,31 – 1,22 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 520,3 ($\text{M}^+ + 1$).

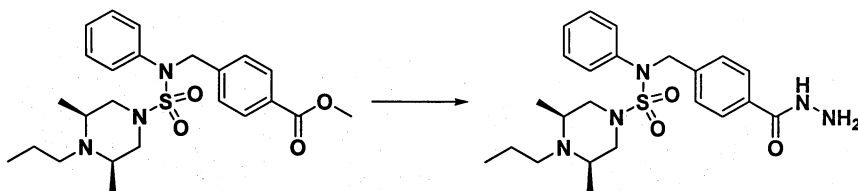
Ví dụ 43: Hợp chất 11642, (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenyl-4-propylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenyl-4-propylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



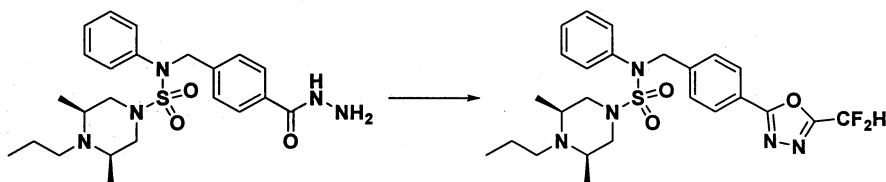
Dung dịch của methyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,441 mmol), propionandehit (0,051 g, 0,881 mmol) và axit axetic (0,028 ml, 0,485 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,187 g, 0,881 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenyl-4-propylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,150 g, 74,1%).

Bước 2: (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimethyl-N-phenyl-4-propylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenyl-4-propylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat (0,150 g, 0,326 mmol) và hydrazin monohydrat (0,016 ml, 0,573 mmol) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimethyl-N-phenyl-4-propylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 73,3%).

Bước 3: Hợp chất 11642

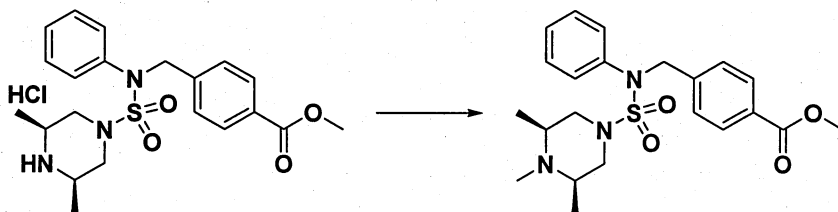


Dung dịch của (3S,5R)-N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-3,5-dimethyl-N-phenyl-4-propylpiperazin-1-sulfonamid (0,050 g, 0,109 mmol), triethylamin (0,076 ml, 0,544 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,041 ml, 0,326 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimethyl-N-phenyl-4-propylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,034 g, 60,1%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 – 8,01 (m, 2 H), 7,43 – 7,41 (m, 2 H), 7,37 – 7,27 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,3 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,3 H), 4,88 (s, 2 H), 3,65 (brs, 4 H), 3,29 – 3,21 (m, 4 H), 1,64 – 1,60 (m, 2 H), 1,45 – 1,40 (m, 6 H), 1,29 – 1,26 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 520,3(M⁺+1).

Ví dụ 44: Hợp chất 11643, (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid

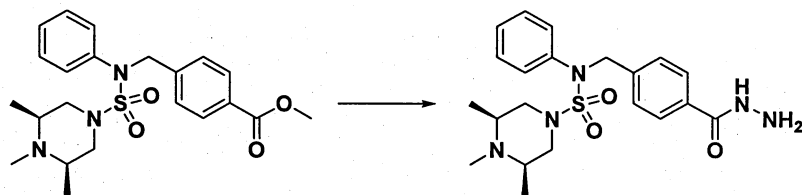
Bước 1: methyl 4-((((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của methyl 4-((((3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,441 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,077 ml, 0,441 mmol), paraformandehit (0,066 g, 2,203 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,187 g, 0,881 mmol) trong diclorometan (10 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường,

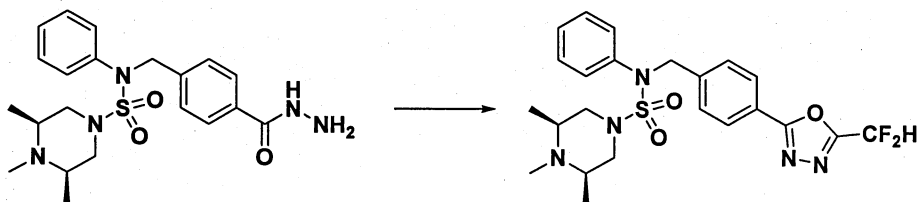
được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,160 g, 84,2%).

Bước 2: (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,160 g, 0,371 mmol) và hydrazin monohydrat (0,180 ml, 3,708 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 81,2%).

Bước 3: Hợp chất 11643



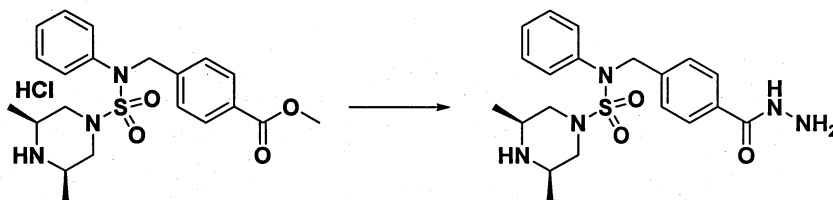
Dung dịch của (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,050 g, 0,116 mmol), trietylamin (0,081 ml, 0,579 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,043 ml, 0,348 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp

đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 63,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 – 8,01 (m, 2 H), 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,35 – 7,25 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,3 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,3 H), 4,90 (s, 2 H), 3,56 – 3,53 (m, 2 H), 2,50 (brs, 2 H), 2,41 – 2,37 (m, 5 H), 1,29 – 1,26 (brs, 6 H); LRMS (ES) m/z 492,1 (M^++1).

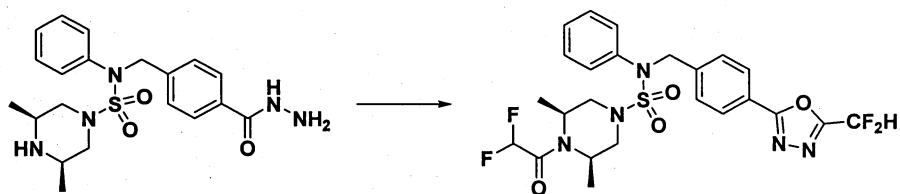
Ví dụ 45: Hợp chất 11644, (3S,5R)-4-(2,2-difloroaxetyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,150 g, 0,359 mmol) và hydrazin monohydrat (0,175 ml, 3,593 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 73,3%).

Bước 2: Hợp chất 11644



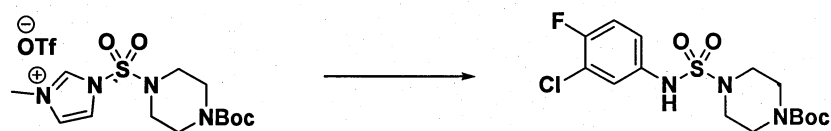
Dung dịch của (3S,5R)-N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid (0,050 g, 0,120 mmol), triethylamin (0,083 ml, 0,599 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,045 ml, 0,359 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được (3S,5R)-4-(2,2-difloroaxetyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 46,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 – 8,01 (m, 2 H), 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,36 – 7,05 (m, 5 H), 6,92 (s, 0,3 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,3 H), 6,23 (s, 0,3 H), 6,09 (s, 0,5 H), 5,96 (s, 0,3 H), 4,93 (s, 2 H), 4,55 (brs, 1 H), 4,24 – 4,22 (m, 1 H), 3,56 (d, 2 H, $J = 12,4$ Hz), 2,76 – 2,72 (m, 2 H), 1,42 – 1,37 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 555,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 46: Hợp chất 11651, N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isopropylpiperazin-1-sulfonamid

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat

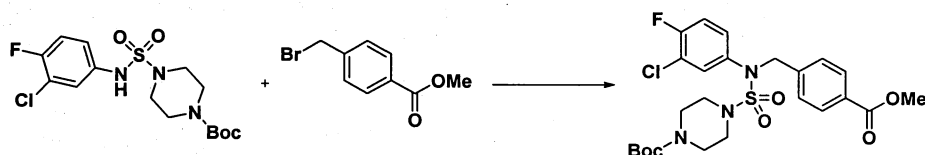
1-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium



triflorometansulfonat (1,500 g, 3,122 mmol) và 3-cloro-4-florooanilin (0,682 g, 4,683 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (100 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

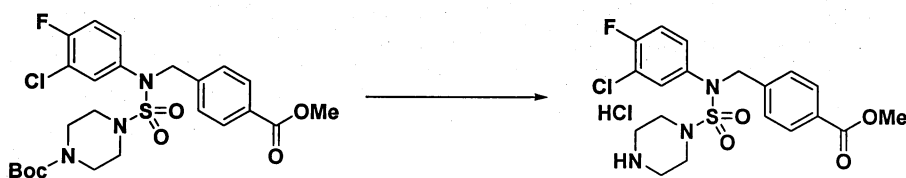
sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu tím (0,710 g, 57,7%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,710 g, 1,803 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,216 g, 5,408 mmol) trong N,N-dimetylformit (80 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,619 g, 2,704 mmol), và được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,616 g, 63,0%).

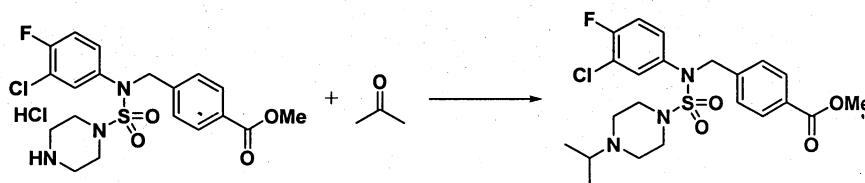
Bước 3: metyl 4-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,616 g, 1,136 mmol) trong diclorometan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,136 ml, 4,546 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

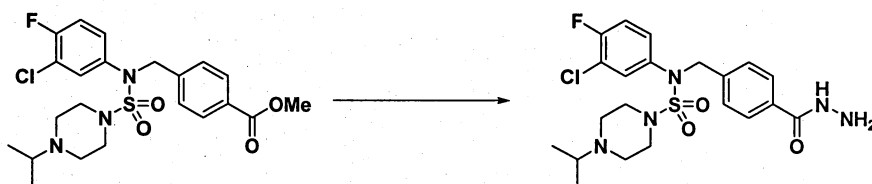
sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,330 g, 60,7%).

Bước 4: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-isopropylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,209 mmol) và propan-2-on (0,023 ml, 0,314 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,133 g, 0,627 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-isopropylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 41,5%).

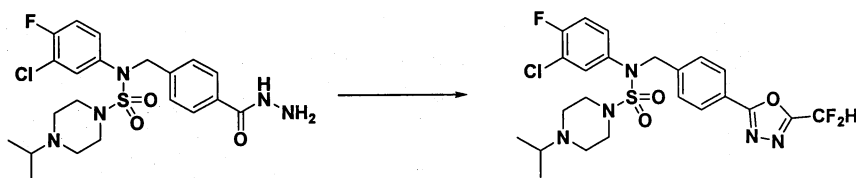
Bước 5: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit



Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-isopropylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,042 g, 0,087 mmol) và hydrazin monohydrat (0,084 ml, 1,736 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để

kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit, 0,038 g, 90,5%, dầu không màu).

Bước 6: Hợp chất 11651

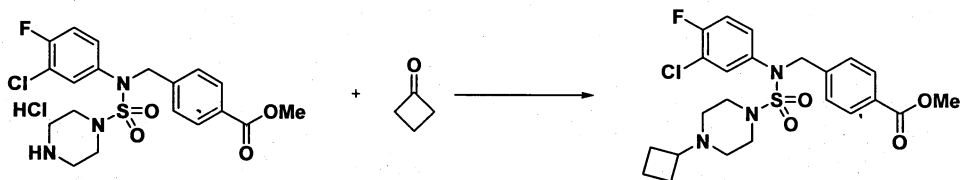


Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit (0,042 g, 0,087 mmol) và trietylamin (0,024 ml, 0,174 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,032 ml, 0,260 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂ plate, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,009 g, 19,1%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 ~ 8,02 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,25 ~ 7,22 (m, 2 H), 7,02 ~ 6,98 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,64 (t, 4 H, *J* = 4;7 Hz), 3,17 (t, 4 H, *J* = 4,8 Hz); LRMS (ES) *m/z* 544,0 (M⁺+1).

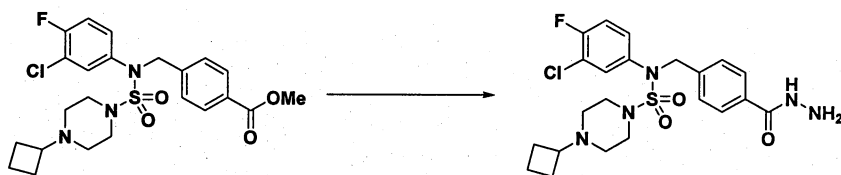
Ví dụ 47: Hợp chất 11652, N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: methyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



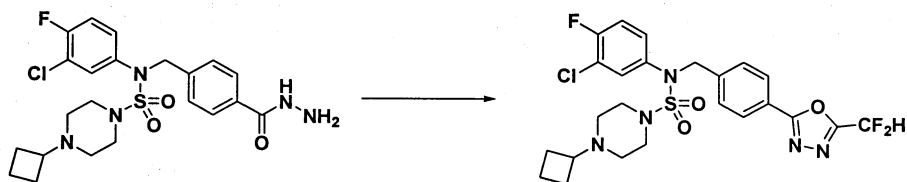
Dung dịch của methyl 4-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,209 mmol) và xyclobutanon (0,023 ml, 0,314 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,133 g, 0,627 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được methyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,098 g, 94,5%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-sunfonamit



Methyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,098 g, 0,198 mmol) và hydrazin monohydrat (0,192 ml, 3,952 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,087 g, 88,8%, dầu không màu).

Bước 3: Hợp chất 11652

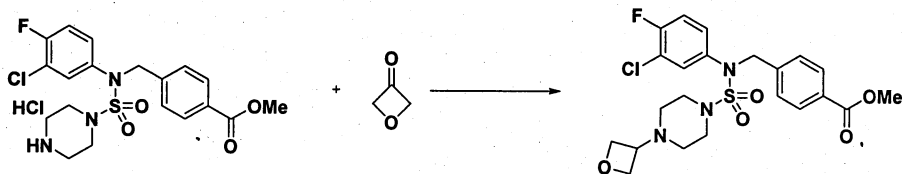


Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyzyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-sunfonamit (0,098 g, 0,198 mmol) và trietylamin (0,055 ml, 0,395 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,074 ml, 0,593 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 bản mỏng, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyzyclobutyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,007 g, 6,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 ~ 8,00 (m, 2H), 7,40 ~ 7,35 (m, 2 H), 7,15 ~ 7,04 (m, 2 H), 7,03 (s, 0,25 H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25 H), 4,82 (s, 2 H), 4,67 ~ 4,60 (m, 4 H), 3,60 ~ 3,45 (m, 1 H), 3,40 ~ 3,20 (m, 4 H), 2,45 ~ 2,23 (m, 4 H); LRMS (ES) m/z 556,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 48: Hợp chất 11653, N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

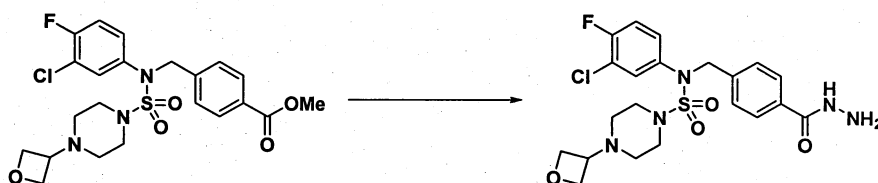
Bước 1: methyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của methyl 4-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,209 mmol) và oxetan-3-on (0,020 ml, 0,314 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri

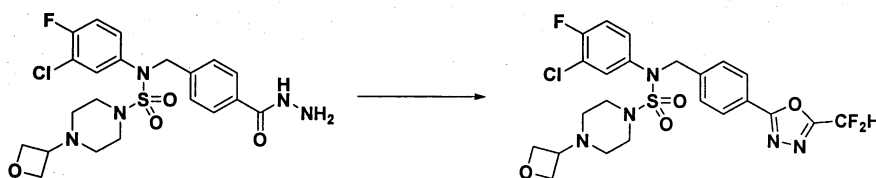
triaxetoborohydrua (0,133 g, 0,627 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 75,9%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,079 g, 0,159 mmol) và hydrazin monohydrat (0,154 ml, 3,173 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit, 0,068 g, 86,1%, dầu không màu).

Bước 3: Hợp chất 11653



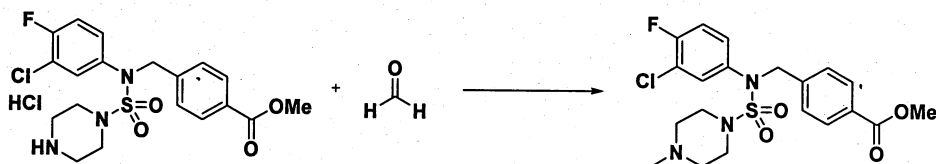
Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,076 g, 0,153 mmol) và trietylamin (0,043 ml, 0,305

mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,057 ml, 0,458 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 bản mỏng, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 9,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 ~ 8,02 (m, 2 H), 7,40 ~ 7,35 (m, 3 H), 7,16 ~ 7,12 (m, 1 H), 7,07 ~ 7,03 (m, 1 H), 7,03 (s, 0,25 H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25 H), 4,82 (s, 2 H), 3,43 ~ 3,22 (m, 4 H), 2,78 ~ 2,82 (m, 1 H), 2,62 ~ 2,21 (m, 4 H), 2,20 ~ 1,81 (m, 4 H), 1,80 ~ 1,61 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 558,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 49: Hợp chất 11654, N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit

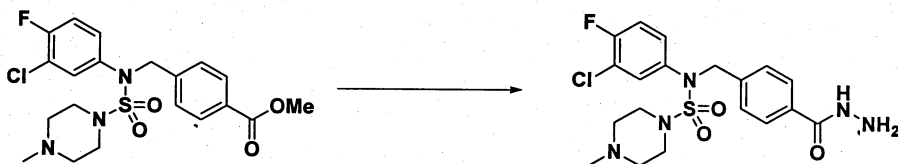
Bước 1: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,060 g, 0,125 mmol) và paraformandehit (0,006 g, 0,188 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,080 g, 0,376 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-

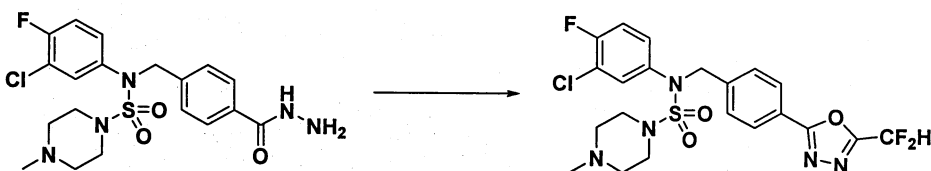
4-metylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,038 g, 66,4%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit



Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,038 g, 0,083 mmol) và hydrazin monohydrat (0,081 ml, 1,667 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong ethanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit, 0,033 g, 86,8%, dầu không màu).

Bước 3: Hợp chất 11654



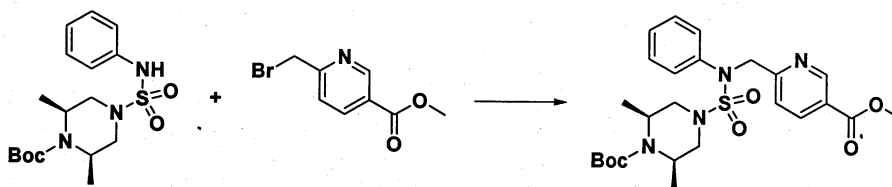
Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit (0,038 g, 0,083 mmol) và trietylamin (0,023 ml, 0,167 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,031 ml, 0,250 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂ bản mỏng, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%)

đề thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 18,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 ~ 8,03 (m, 2 H), 7,40 ~ 7,36 (m, 3 H), 7,20 ~ 7,08 (m, 2 H), 7,03 (s, 0,25 H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25 H), 4,83 (s, 2 H), 3,80 ~ 3,57 (m, 4 H), 3,18 ~ 2,80 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 516,0 ($\text{M}^+ + 1$).

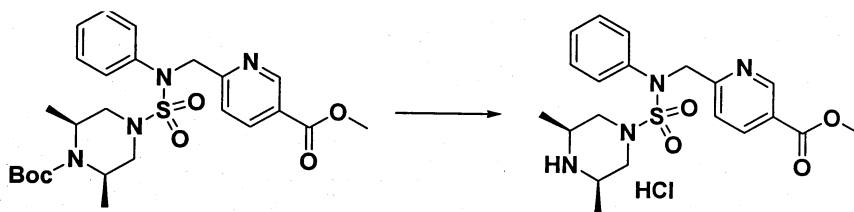
Ví dụ 50: Hợp chất 11659, (3S,5R)-4-axetyl-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl (2S,6R)-4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



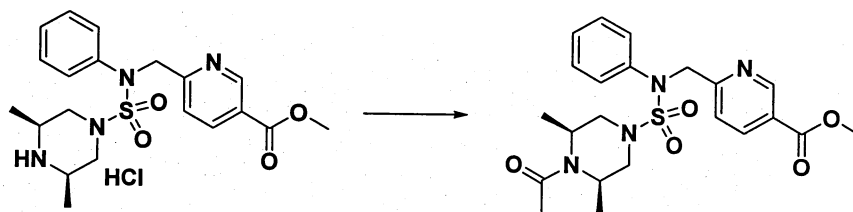
Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-phenylsunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,110 g, 3,004 mmol) và kali cacbonat (0,623 g, 4,506 mmol) trong N,N-dimetylformit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,760 g, 3,305 mmol) và kali iodua (0,249 g, 1,502 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,440 g, 92,4%).

Bước 2: metyl 6-(((3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



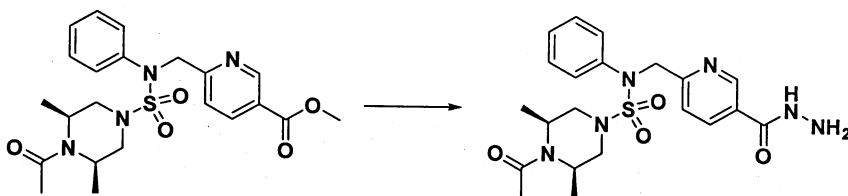
Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-phenylsulfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-carboxylat (1,440 g, 2,777 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,388 ml, 5,553 mmol) trong diclorometan (80 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (methyl 6-((((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua, 0,900 g, 71,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: methyl 6-((((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat



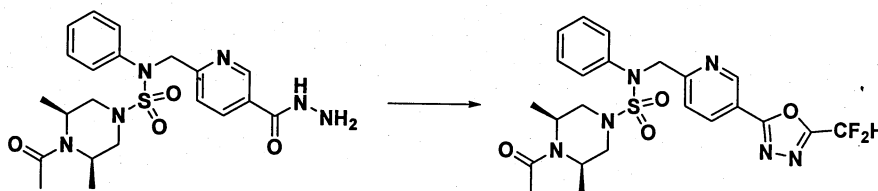
Dung dịch của methyl 6-((((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,440 mmol), trietyl amin (0,032 g, 0,319 mmol) và anhydrit axetic (0,062 ml, 0,659 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl 6-((((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat dưới dạng dầu không màu (0,130 g, 64,2%).

Bước 4: (3S,5R)-4-axetyl-N-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamit



Dung dịch của methyl 6-(((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,130 g, 0,282 mmol) và hydrazin monohydrat (0,137 ml, 2,823 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (5 ml) và natri bicacbonat (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được (3S,5R)-4-axetyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,085 g, 65,4%).

Bước 5: Hợp chất 11659



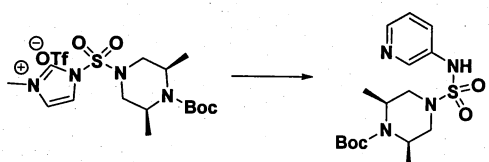
Dung dịch của (3S,5R)-4-axetyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,085 g, 0,185 mmol), trietyl amin (0,129 ml, 0,923 mmol) và anhydrit difloroaxetic (0,069 ml, 0,554 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được (3S,5R)-4-axetyl-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 15,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1 H), 8,37 – 8,35 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,46 – 7,44 (m, 2 H), 7,35 – 7,31 (m, 2 H), 7,28 – 7,23 (m, 2 H), 7,06 (s, 0,3 H),

6,93 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,15 (s, 2 H), 4,63 (brs, 1 H), 3,95 (brs, 1 H), 3,53 (d, 2 H, $J = 12,1$ Hz), 2,79 – 2,76 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,28 (s, 6 H); LRMS (ES) m/z 521,2($M^+ + 1$).

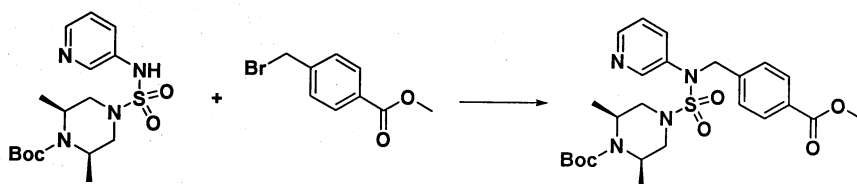
Ví dụ 51: Hợp chất 11660, (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của 1-(((3S,5R)-4-(tert-butoxycarbonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (2,000 g, 3,933 mmol) và pyridin-3-amin (0,407 g, 4,326 mmol) trong axetonitril (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,100 g, 75,5%).

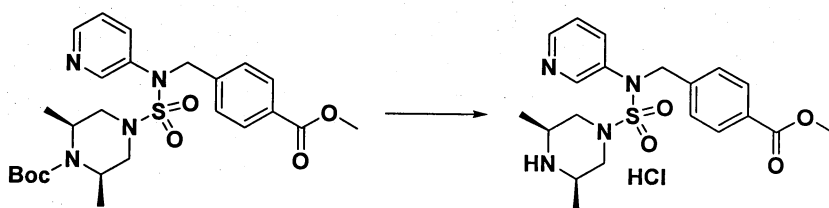
Bước 2: tert-butyl (2S,6R)-4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(N-(pyridin-3-yl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,510 g, 1,377 mmol) và kali cacbonat (0,285 g, 2,065 mmol) trong N,N-dimetylformit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,347 g, 1,514 mmol) và kali iodua (0,114 g, 0,688 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ

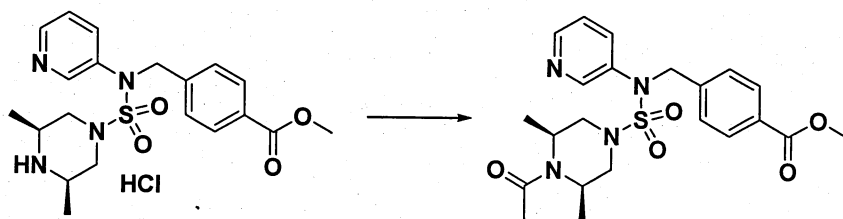
sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 42,0%).

Bước 3: methyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl (2S,6R)-4-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)sulfamoyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-carboxylat (0,280 g, 0,540 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,270 ml, 1,080 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (methyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat hydroclorua, 0,150 g, 61,1%, chất rắn màu vàng).

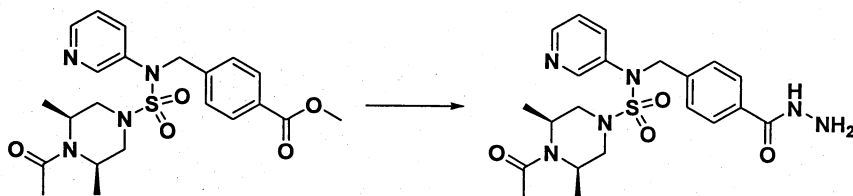
Bước 4: methyl 4-(((3S,5R)-4-acetyl-3,5-dimethyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat



Dung dịch của methyl 4-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sulfonamido)methyl)benzoat hydroclorua (0,120 g, 0,264 mmol), triethylamin (0,032 g, 0,317 mmol) và anhydrit axetic (0,037 ml, 0,396 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn

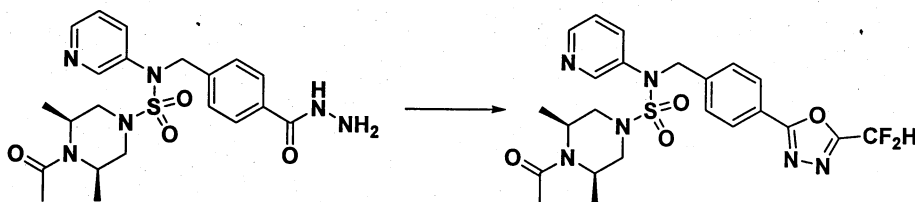
hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl 4-(((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,081 g, 66,7%).

Bước 5: (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl 4-(((3S,5R)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,081 g, 0,176 mmol) và hydrazin monohydrat (0,085 ml, 1,759 mmol) trong ethanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (5 ml) và natri bicacbonat (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,039 g, 48,1%).

Bước 6: Hợp chất 11660



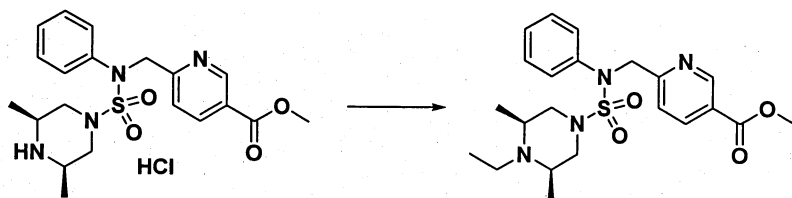
Dung dịch của (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,039 g, 0,085 mmol), triethylamin (0,043 g, 0,423 mmol) và anhydrit difloroaxetic (0,044 g, 0,254 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô

bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được (3S,5R)-4-axetyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 45,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (brs, 1 H), 8,53 – 8,52 (m, 1 H), 8,06 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,79 – 7,77 (m, 1 H), 7,46 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 7,38 – 7,36 (m, 1 H), 7,05 (0,3 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,3 H), 5,02 (s, 2 H), 3,59 – 3,51 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,88 – 2,85 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,32 – 1,25 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 521,3 ($\text{M}^+ + 1$).

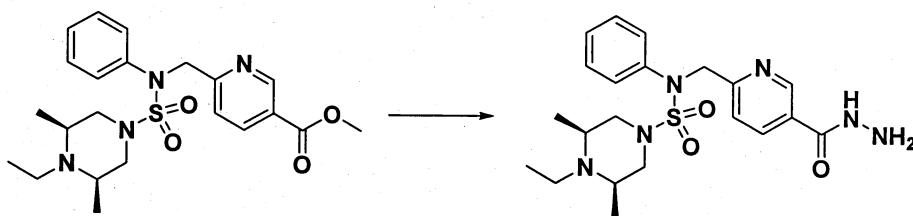
Ví dụ 52: Hợp chất 11661, (3S,5R)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 6-((((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



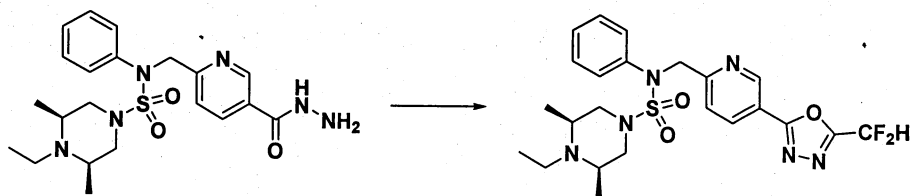
Dung dịch của metyl 6-((((3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,440 mmol), axetandehit (0,039 g, 0,879 mmol) và axit axetic (0,028 ml, 0,484 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,186 g, 0,879 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,110 g, 56,0%).

Bước 2: (3S,5R)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl 6-(((3S,5R)-4-ethyl-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat (0,110 g, 0,246 mmol) và hydrazin monohydrat (0,120 ml, 2,463 mmol) trong ethanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (5 ml) và natri bicacbonat (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được (3S,5R)-4-ethyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 50,0%).

Bước 3: Hợp chất 11661



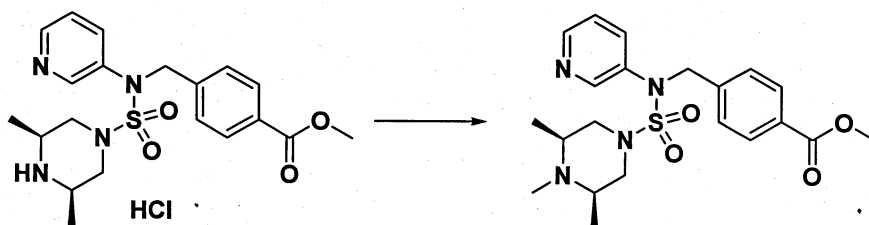
Dung dịch của (3S,5R)-4-ethyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid (0,055 g, 0,123 mmol), triethylamin (0,062 g, 0,616 mmol) và anhydrit difloroaxetic (0,064 g, 0,369 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được (3S,5R)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4-ethyl-3,5-dimethyl-N-phenylpiperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 33,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1 H), 8,37 – 8,35 (m, 1 H), 7,72 – 7,71 (m, 1 H), 7,45 – 7,42 (m, 2 H), 7,36 – 7,31 (m, 2 H), 7,27 – 7,23 (m, 1 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,13 (s, 2 H), 3,55 – 3,53 (m, 2 H), 2,97 – 2,86 (m, 2 H), 2,60 – 2,46

(m, 3 H), 1,62 (brs, 1 H), 1,19 – 1,01 (m, 6 H), 0,99 – 0,82 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 507,1 ($M^+ + 1$).

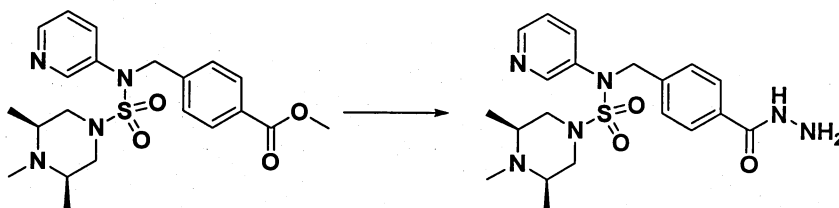
Ví dụ 53: Hợp chất 11662, (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metylbenzoat



Dung dịch của metyl 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metylbenzoat hydroclorua (0,120 g, 0,287 mmol), paraformandehit (0,017 g, 0,573 mmol), axit axetic (0,020 ml, 0,344 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,122 g, 0,573 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metylbenzoat dưới dạng dầu không màu (0,095 g, 76,6%).

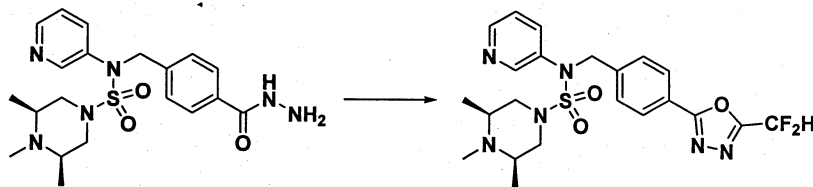
Bước 2: (3S,5R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metylbenzoat (0,095 g, 0,220 mmol) và hydrazin monohydrat (0,107 ml, 2,196 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống

nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (5 ml) và natri bicacbonat (10 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được (3S,5R)-N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,048 g, 50,5%).

Bước 3: Hợp chất 11662

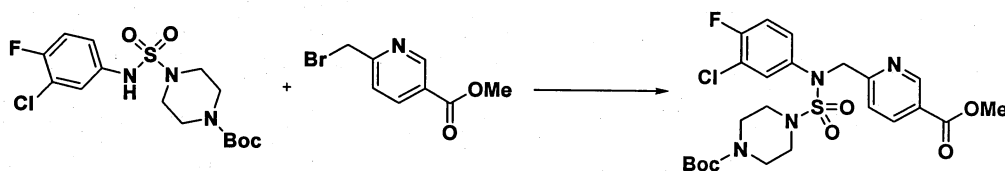


Dung dịch của (3S,5R)-N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,048 g, 0,111 mmol), triethylamin (0,077 ml, 0,555 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,041 ml, 0,333 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được (3S,5R)-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,4,5-trimetyl-N-(pyridin-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,019 g, 34,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 8,51 – 8,50 (m, 1 H), 8,06 – 8,03 (m, 2 H), 7,66 – 7,63 (m, 1 H), 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,30 – 7,26 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 4,93 (s, 2 H), 3,56 – 3,53 (m, 2 H), 2,85 (brs, 2 H), 2,46 – 2,32 (m, 5 H), 1,29 – 1,23 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 493,1 ($\text{M}^+ + 1$).

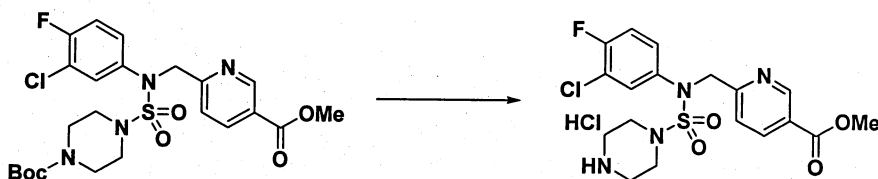
Ví dụ 54: Hợp chất 11670, N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



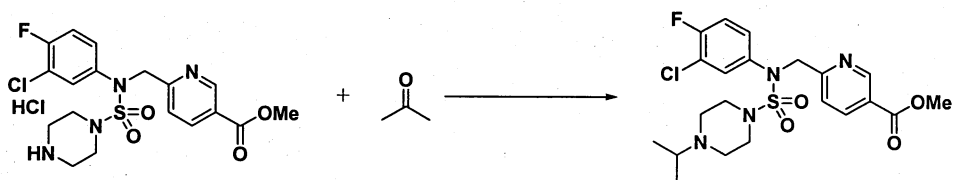
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-chloro-4-florophenyl)sulfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,800 g, 4,570 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,548 g, 13,710 mmol) trong N,N-dimetylformit (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,262 g, 5,484 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-chloro-4-florophenyl)-N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,140 g, 45,9%).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-chloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



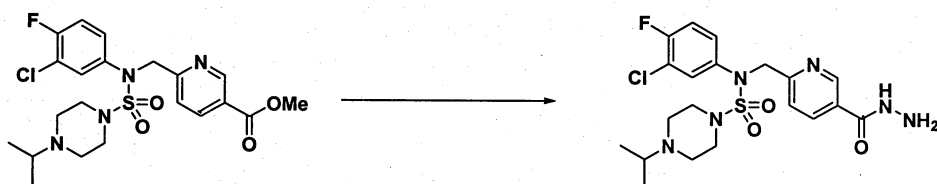
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-chloro-4-florophenyl)-N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,140 g, 2,099 mmol) trong diclorometan (80 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 2,099 ml, 8,398 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-chloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,980 g, 97,4%, chất rắn màu đỏ).

Bước 3: metyl 6-(((N-(3-chloro-4-florophenyl)-4-isopropylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



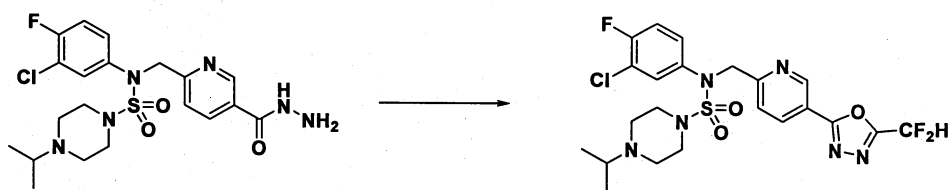
Dung dịch của methyl 6-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,313 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,133 g, 0,626 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với propan-2-on (0,034 ml, 0,469 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được methyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-isopropylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,112 g, 73,8%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit



Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-isopropylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,153 g, 0,315 mmol) và hydrazin monohydrat (0,460 ml, 9,465 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit, 0,147 g, 96,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11670

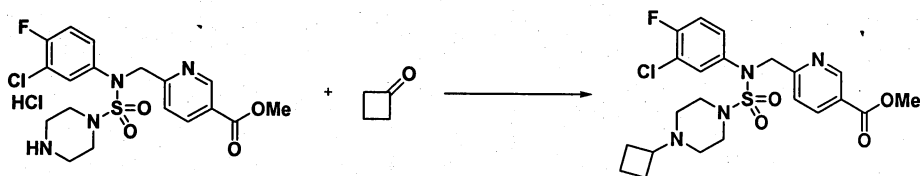


Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazinyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit (0,147 g, 0,303 mmol) và trietylamin (0,084 ml, 0,606 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,113 ml, 0,909 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-isopropylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng dầu không màu (0,085 g, 51,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (s, 1 H), 8,37 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,62 ~ 7,60 (m, 1 H), 7,55 ~ 7,52 (m, 1 H), 7,35 ~ 7,31 (m, 1 H), 7,11 ~ 7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,25 H), 5,01 (s, 2 H), 3,43 ~ 3,24 (m, 4 H), 2,67 ~ 2,47 (m, 4 H), 1,62 ~ 1,59 (m, 2 H), 1,10 ~ 0,97 (m, 5 H); LRMS (ES) m/z 545,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 55: Hợp chất 11671, N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit

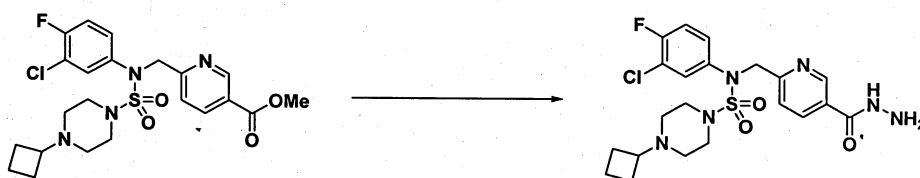
Bước 1: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,313 mmol) và xyclobutanon (0,035 ml, 0,469 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,133 g, 0,626 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ

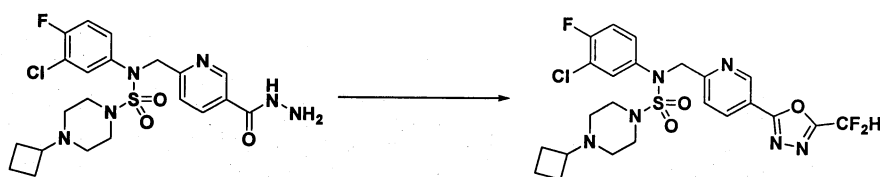
trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,093 g, 59,8%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit



Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,201 mmol) và hydrazin monohydrat (0,293 ml, 6,036 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,098 g, 98,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11671



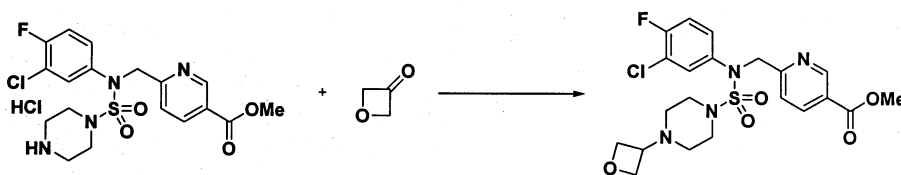
Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit (0,100 g, 0,201 mmol) và triethylamin (0,056 ml, 0,402 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng

với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,075 ml, 0,604 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,038 g, 33,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (s, 1 H), 8,37 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,60 ~ 7,58 (m, 1 H), 7,54 ~ 7,52 (m, 1 H), 7,35 ~ 7,31 (m, 1 H), 7,26 ~ 7,07 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,25 H), 5,00 (s, 2 H), 3,50 ~ 3,15 (m, 4 H), 2,78 ~ 2,75 (m, 1 H), 2,53 ~ 2,04 (m, 6 H), 1,93 ~ 1,59 (m, 4 H); LRMS (ES) m/z 557,3 ($\text{M}^+ + 1$).

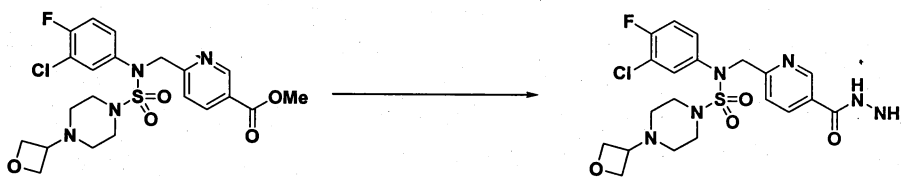
Ví dụ 56: Hợp chất 11672, N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



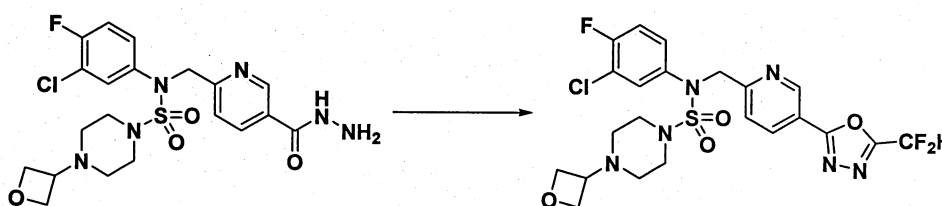
Dung dịch của metyl 6-((N-(3-cloro-4-florophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,313 mmol) và oxetan-3-on (0,030 ml, 0,469 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,133 g, 0,626 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,154 g, 98,6%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-florophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,154 g, 0,309 mmol) và hydrazin monohidrat (0,450 ml, 9,259 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit, 0,053 g, 34,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11672



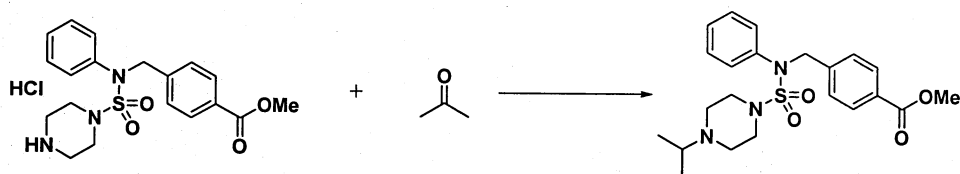
Dung dịch của N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,053 g, 0,106 mmol) và trietylamin (0,030 ml, 0,212 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,040 ml, 0,319 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-(3-cloro-4-florophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 53,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 ~ 9,22 (m, 1 H), 8,36 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,61 ~ 7,59 (m, 1 H), 7,54 ~ 7,52 (m, 1 H), 7,34 ~ 7,30 (m, 1 H), 7,13 ~ 7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,25 H), 5,01 (s, 2 H), 4,65 ~ 4,62 (m, 2 H), 4,56 ~ 4,53 (m, 2 H), 3,50 ~ 3,42 (m, 1 H), 3,40 ~ 3,20 (m, 4 H), 2,40 ~ 2,20 (m, 4 H); LRMS (ES) m/z 559,2 ($\text{M}^+ + 1$).

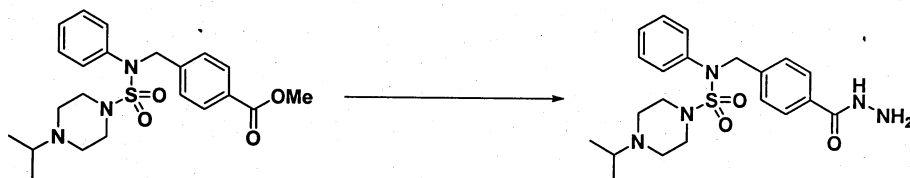
Ví dụ 57: Hợp chất 11673, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 4-(((4-isopropyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



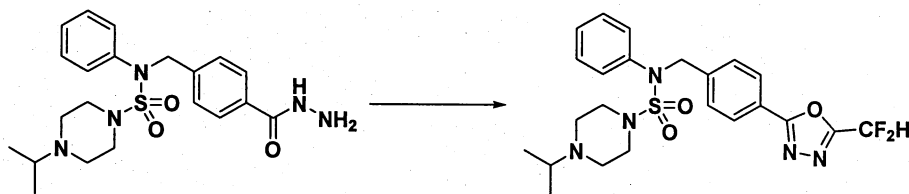
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,150 g, 0,352 mmol) và propan-2-on (0,039 ml, 0,528 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,149 g, 0,704 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 4-(((4-isopropyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,142 g, 93,4%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Metyl 4-(((4-isopropyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,149 g, 0,345 mmol) và hydrazin monohydrat (0,503 ml, 10,358 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit, 0,135 g, 90,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11673

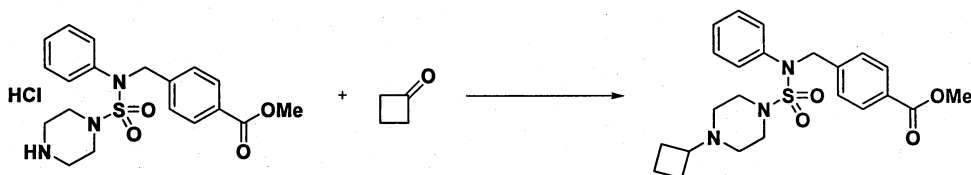


Dung dịch của N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,135 g, 0,313 mmol) và triethylamin (0,087 ml, 0,626 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,117 ml, 0,938 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,108 g, 70,2%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 ~ 7,99 (m, 2 H), 7,42 ~ 7,40 (m, 2 H), 7,30 ~ 7,22 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 4,89 (s, 2 H), 3,50 ~ 3,10 (m, 4 H), 3,00 ~ 2,20 (m, 5 H), 1,80 ~ 1,40 (m, 1 H), 1,20 ~ 0,82 (m, 5 H); LRMS (ES) m/z 492,3 (M⁺+1).

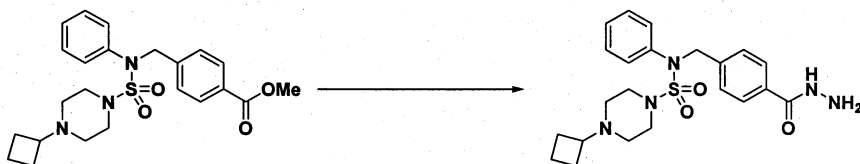
Ví dụ 58: Hợp chất 11674, 4-xyclobutyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl 4-(((4-xyclobutyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat



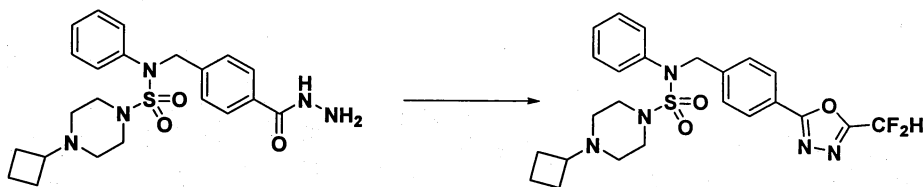
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,150 g, 0,352 mmol) và xyclobutanon (0,039 ml, 0,528 mmol) trong diclorometan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,149 g, 0,704 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 4-(((4-xyclobutyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,154 g, 98,6%).

Bước 2: 4-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit



Metyl 4-(((4-xyclobutyl-N-phenylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)benzoat (0,154 g, 0,347 mmol) và hydrazin monohydrat (0,506 ml, 10,416 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit, 0,140 g, 90,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11674

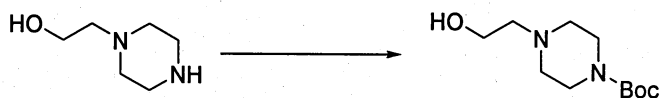


Dung dịch của 4-xyclobutyl-N-(4-(hydrazinacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit (0,140 g, 0,316 mmol) và trietylamin (0,088 ml, 0,631 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,118 ml, 0,947 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được 4-xyclobutyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,085 g, 53,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 ~ 7,99 (m, 2 H), 7,41 ~ 7,39 (m, 2 H), 7,32 ~ 7,23 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 4,88 (s, 2 H), 3,71 ~ 3,08 (m, 4 H), 2,40 ~ 2,20 (m, 3 H), 2,20 ~ 2,00 (m, 3 H), 2,00 ~ 1,40 (m, 5 H); LRMS (ES) m/z 503,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 59: Hợp chất 11702, 2-(((4-(((N-metyl-N-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol

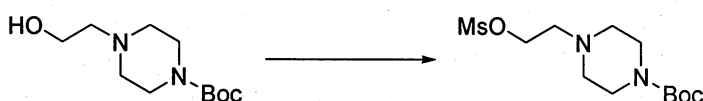
Bước 1: tert-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của 2-(piperazin-1-yl)ethan-1-ol (0,943 ml, 7,681 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (1,760 g, 8,065 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 ,

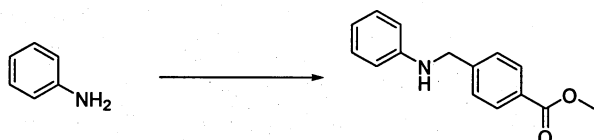
cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được tert-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (1,750 g, 98,9%).

Bước 2: tert-butyl 4-(2-((metylsunfonyl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat



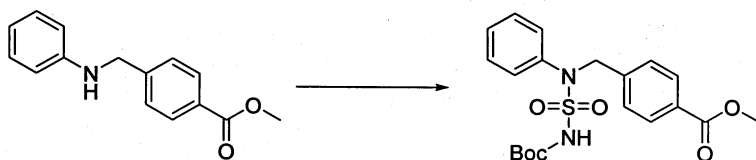
Dung dịch của tert-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat (1,750 g, 7,598 mmol), metansunfonyl clorua (0,706 ml, 9,118 mmol) và trietylamin (1,589 ml, 11,398 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được tert-butyl 4-(2-((metylsunfonyl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,850 g, 78,9%).

Bước 3: metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat



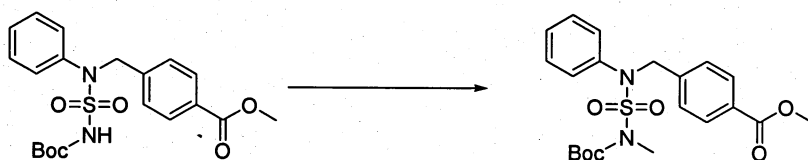
Dung dịch của anilin (4,902 ml, 53,688 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (13,528 g, 59,057 mmol), kali iodua (4,456 g, 26,844 mmol) và kali cacbonat (11,130 g, 80,533 mmol) trong N,N-dimetylformit (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-25%) để thu được metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat dưới dạng chất lỏng màu vàng (7,800 g, 60,2%).

Bước 4: metyl 4-(((N-(tert-butoxycarbonyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat



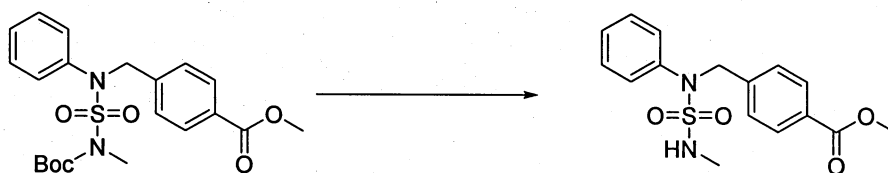
Dung dịch của cloro sunfonylisoxyanat (0,704 g, 4,973 mmol) và tert-butanol (0,456 ml, 4,766 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với methyl 4-((phenylamino)methyl)benzoat (1,000 g, 4,144 mmol) và triethylamin (0,866 ml, 6,217 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được methyl 4-(((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,190 g, 68,3%).

Bước 5: methyl 4-(((N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methylsulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat



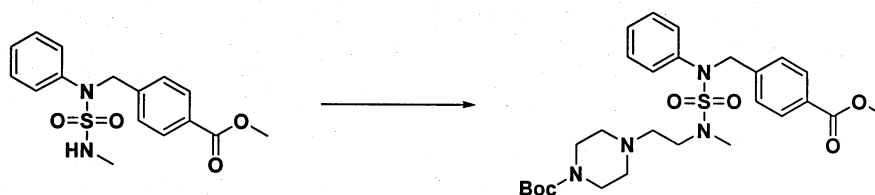
Dung dịch của methyl 4-(((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat (1,400 g, 3,330 mmol) trong N,N-dimethylformit (5 ml) được bổ sung từ từ natri hydrua (60,00%, 0,200 g, 4,994 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với iodometan (0,311 ml, 4,994 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được methyl 4-(((N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methylsulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,095 g, 75,7%).

Bước 6: methyl 4-(((N-metylsunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat



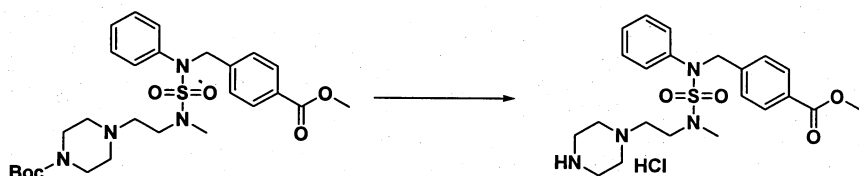
Dung dịch của methyl 4-(((N-(tert-butoxycarbonyl)-N-metylsunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat (1,095 g, 2,520 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 6,300 ml, 25,201 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng diethylete (20 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được methyl 4-(((N-metylsunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,711 g, 84,4%).

Bước 7: tert-butyl 4-(2-((N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)(metyl)amino)etyl)piperazin-1-cacboxylat



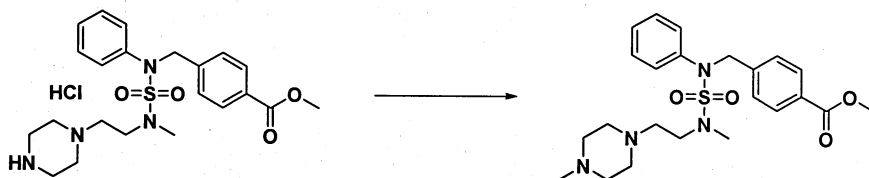
Dung dịch của methyl 4-(((N-metylsunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat (0,711 g, 2,126 mmol), tert-butyl 4-(2-((metylsunfonyl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (0,787 g, 2,552 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,102 g, 2,552 mmol) trong N,N-dimetylformit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được tert-butyl 4-(2-((N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)(metyl)amino)etyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất lỏng không màu (0,732 g, 62,9%).

Bước 8: methyl 4-(((N-metyl-N-(2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat hydroclorua



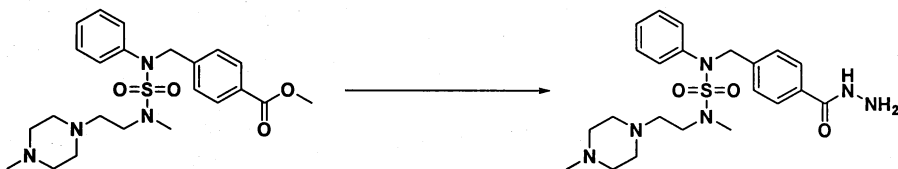
Dung dịch của tert-butyl 4-(2-((N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsulfonyl)(methylamino)ethyl)piperazin-1-carboxylat (0,732 g, 1,338 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,345 ml, 13,381 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng diethylene (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)sulfonyl)(phenylamino)methyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu ngà (0,480 g, 74,3%).

Bước 9: methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfonyl)(phenylamino)methyl)benzoat



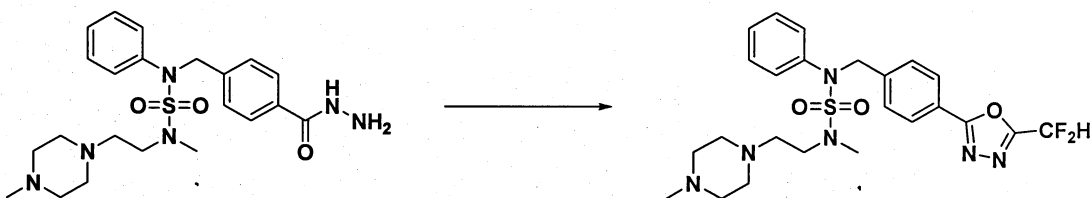
Dung dịch của methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)sulfonyl)(phenylamino)methyl)benzoat hydroclorua (0,080 g, 0,166 mmol) và paraformandehit (0,010 g, 0,331 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,070 g, 0,331 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfonyl)(phenylamino)methyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,054 g, 70,8%).

Bước 10: 4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfonyl)(phenylamino)methyl)benzohydrazit



Dung dịch của methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat (0,054 g, 0,117 mmol) và hydrazin monohydrat (0,057 ml, 1,172 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được 4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,025 g, 46,3%).

Bước 11: Hợp chất 11702

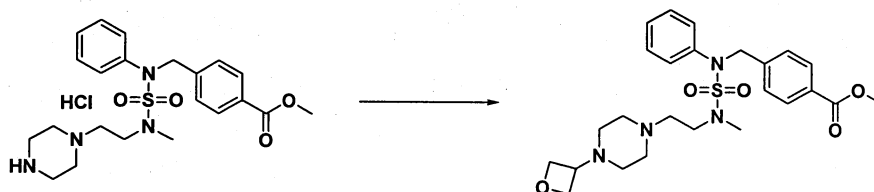


Dung dịch của 4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit (0,025 g, 0,054 mmol), anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,067 ml, 0,543 mmol) và triethylamin (0,038 ml, 0,271 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua thủy tinh dèo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 2-(((4-(((N-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl))phenyl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng dầu không màu (0,023 g, 81,4%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,54 ~ 7,25 (m, 6H), 7,22 (t, 1H, *J* = 51,5 Hz), 5,00 (s, 2H), 3,23 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,47 ~ 2,43 (m, 10H), 2,27 (s, 3H); LRMS (ES) *m/z* 521,4 (*M*⁺+1)

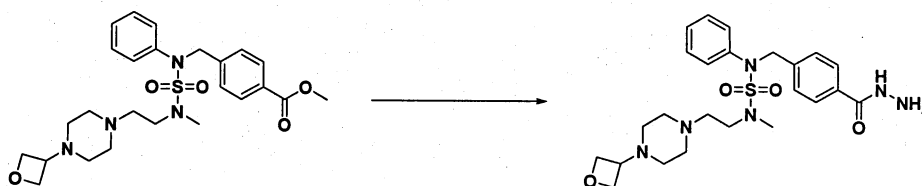
Ví dụ 60: Hợp chất 11704, 2-(((4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol

Bước 1: metyl 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((N-metyl-N-(2-(piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat hydroclorua (0,080 g, 0,166 mmol) và oxetan-3-on (0,024 g, 0,331 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,070 g, 0,331 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất lỏng không màu (0,075 g, 90,6%).

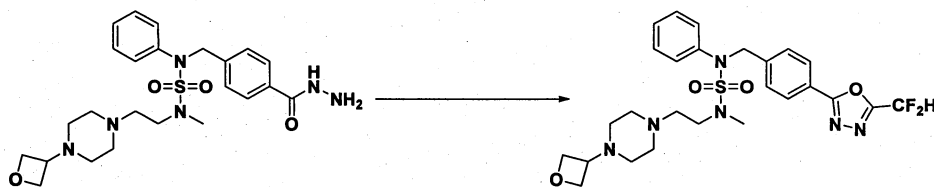
Bước 2: 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzohydrazit



Dung dịch của metyl 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat (0,075 g, 0,150 mmol) và hydrazin monohidrat (0,073 ml, 1,500 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh

chế thêm 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzohydrazit, 0,071 g, 94,2%, chất lỏng không màu).

Bước 3: Hợp chất 11704

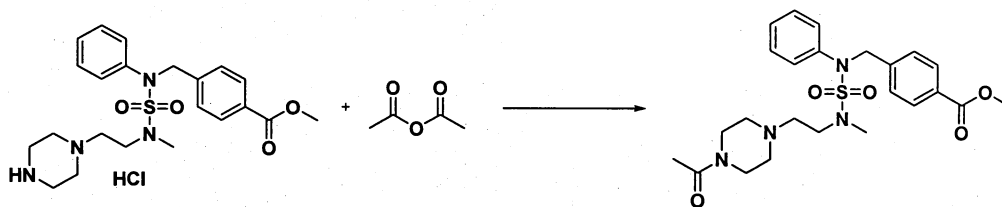


Dung dịch của 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzohydrazit (0,071 g, 0,141 mmol), anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,176 ml, 1,413 mmol) và trietylamin (0,098 ml, 0,706 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua thủy tinh dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 2-(((4-(((N-metyl-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất lỏng màu vàng (0,031 g, 39,0%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (dt, 1H, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,53 (dt, 1H, $J = 2,5, 1,8$ Hz), 7,41 ~ 7,32 (m, 4H), 7,29 ~ 7,25 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, $J = 51,6$ Hz), 4,99 (s, 2H), 4,67 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 4,57 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,50 ~ 3,44 (m, 1H), 3,23 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,87 (s, 3H), 2,52 ~ 2,45 (m, 4H), 2,47 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,36 ~ 2,33 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 563,4 ($\text{M}^+ + 1$)

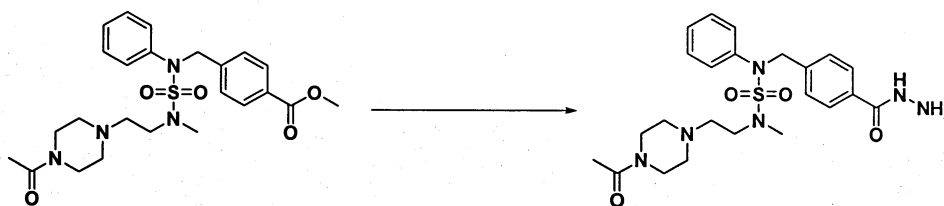
Ví dụ 61: Hợp chất 11713, 2-(((4-(((N-metyl-N-(2-(4-axetyl)piperazin-1-yl)etyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol

Bước 1: metyl 4-(((N-(2-(4-axetyl)piperazin-1-yl)etyl)-N-metylsulfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat



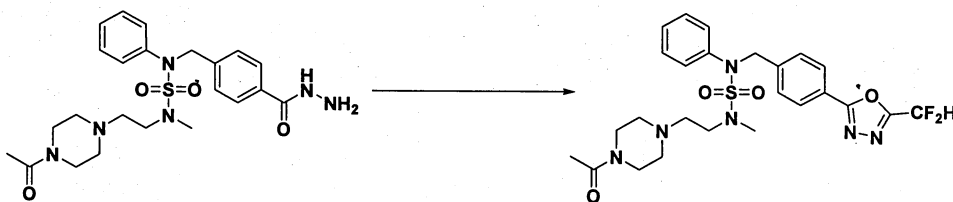
Dung dịch của methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat hydroclorua (0,040 g, 0,083 mmol), triethylamin (0,023 ml, 0,166 mmol) và anhydrit axetic (0,017 g, 0,166 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua thủy tinh dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat dưới dạng chất lỏng không màu (0,039 g, 96,4%).

Bước 2: 4-(((N-methyl-N-(2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit



Dung dịch của methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat (0,039 g, 0,080 mmol) và hydrazin monohydrat (0,039 ml, 0,798 mmol) trong etanol (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 4-(((N-methyl-N-(2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit dưới dạng dầu màu vàng (0,037 g, 95,1%).

Bước 3: Hợp chất 11713

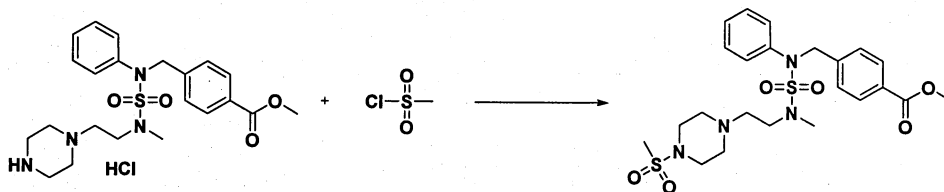


Dung dịch của 4-(((N-metyl-N-(2-(4-axetylpipezazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzohydrazit (0,037 g, 0,076 mmol), anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,019 ml, 0,152 mmol) và trietylamin (0,021 ml, 0,152 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua thủy tinh dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 2-(((4-(((N-metyl-N-(2-(4-axetylpipezazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất lỏng màu vàng (0,009 g, 21,6%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,42 ~ 7,26 (m, 5H), 7,22 (t, 1H, $J = 51,6$ Hz), 5,01 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,51 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,26 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,89 (s, 3H), 2,52 ~ 2,49 (m, 4H), 2,44 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,09 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 549,4 ($\text{M}^+ + 1$)

Ví dụ 62: Hợp chất 11714, 2-(((4-(((N-metyl-N-(2-(4-(metylsunfonyl)pipezazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol

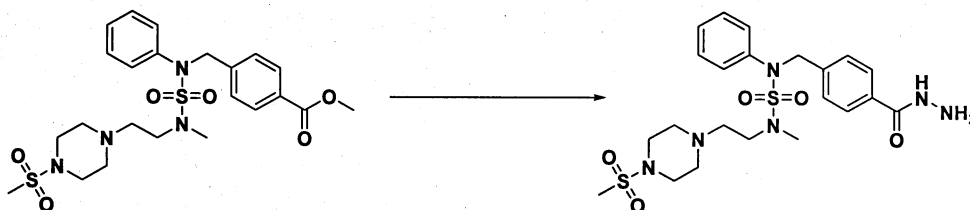
Bước 1: metyl 4-(((N-metyl-N-(2-(4-(metylsunfonyl)pipezazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((N-metyl-N-(2-(pipezazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat hydroclorua (0,040 g, 0,083 mmol), trietylamin (0,023 ml, 0,166 mmol) và metansunfonyl clorua (0,013 ml, 0,166 mmol) trong

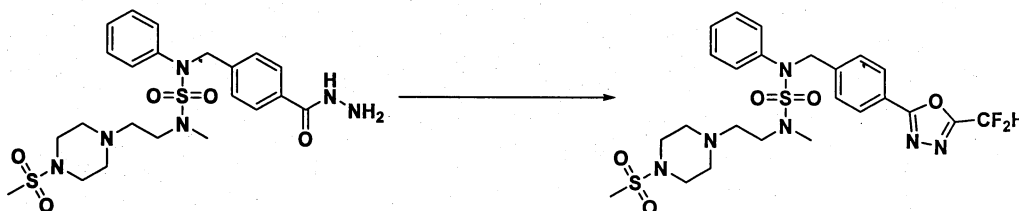
diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua thủy tinh dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,043 g, 99,0%).

Bước 2: 4-(((N-methyl-N-(2-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit



Dung dịch của methyl 4-(((N-methyl-N-(2-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzoat (0,043 g, 0,082 mmol) và hydrazin monohydrat (0,040 ml, 0,820 mmol) trong etanol (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được 4-(((N-methyl-N-(2-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit dưới dạng chất lỏng không màu (0,039 g, 90,7%).

Bước 3: Hợp chất 11714



Dung dịch của 4-(((N-methyl-N-(2-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)sulfamoyl)(phenyl)amino)methyl)benzohydrazit (0,039 g, 0,074 mmol), anhydrit 2,2-

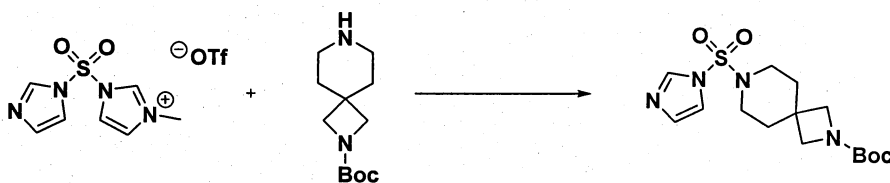
difloroaxetic (0,018 ml, 0,149 mmol) và trietylamin (0,021 ml, 0,149 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua thủy tinh dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được

2-((4-(((N-metyl-N-(2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etyl)sunfamoyl)(phenyl)amino)metyl))phenyl)-5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng dầu màu vàng (0,011 g, 25,3%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,42 ~ 7,26 (m, 5H), 7,22 (t, 1H, $J = 51,7$ Hz), 5,00 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,19 ~ 3,17 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,56 ~ 2,54 (m, 4H), 2,50 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); LRMS (ES) m/z 585,3 ($M^+ + 1$)

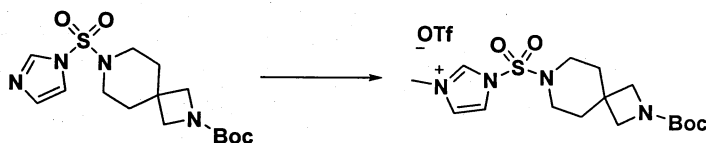
Ví dụ 63: Hợp chất 11787, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit hydroclorua

Bước 1: tert-butyl 7-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



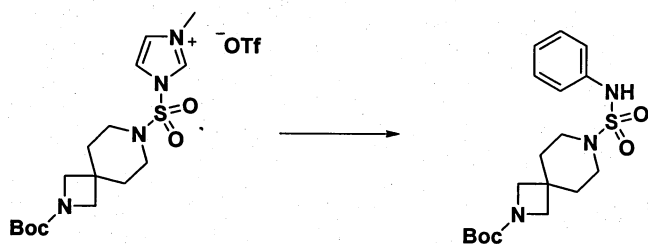
Dung dịch của 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (2,000 g, 5,520 mmol) và tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,187 g, 5,244 mmol) trong axetonitril (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được tert-butyl 7-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,830 g, 42,2%).

Bước 2: 1-((2-(tert-butoxycarbonyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)sulfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



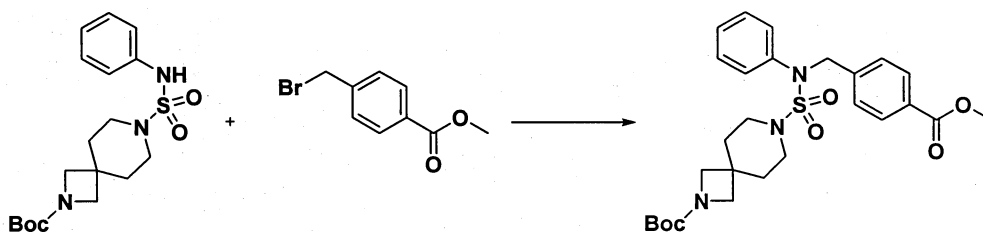
Dung dịch của tert-butyl 7-((1H-imidazol-1-yl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (0,900 g, 2,525 mmol) và metyl triflorometansunfonat (0,305 ml, 2,777 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được 1-((2-(tert-butoxycarbonyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)sulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,282 g, 97,5%).

Bước 3: tert-butyl 7-(N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



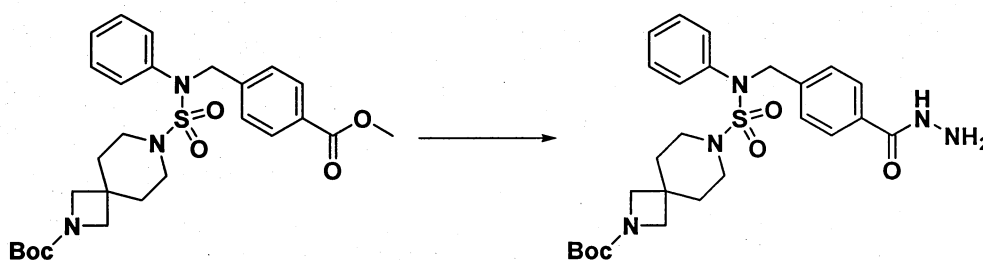
Dung dịch của 1-((2-(tert-butoxycarbonyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)sulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (1,282 g, 2,463 mmol) và anilin (0,270 ml, 2,955 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 7-(N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất lỏng không màu (0,192 g, 20,4%).

Bước 4: tert-butyl 7-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



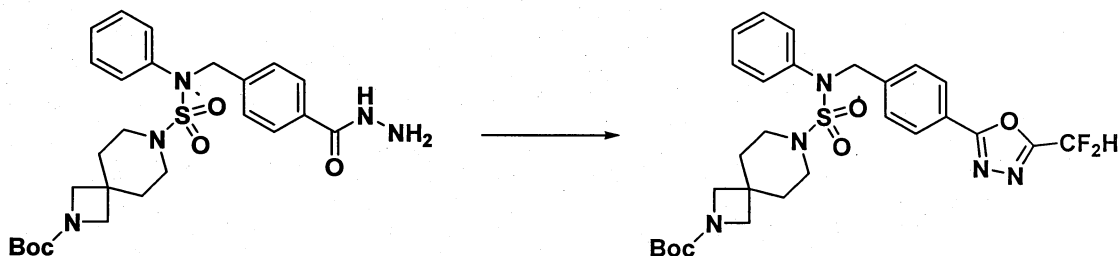
Dung dịch của tert-butyl 7-(N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (0,192 g, 0,503 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,138 g, 0,604 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,030 g, 0,755 mmol) trong N,N-dimetylformit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl 7-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,151 g, 56,5%).

Bước 5: tert-butyl 7-(N-(4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat



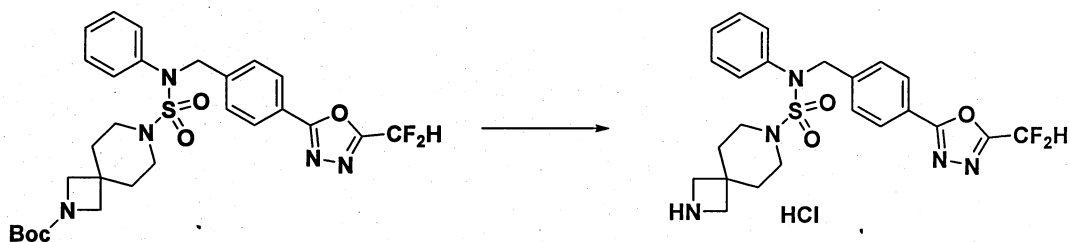
Dung dịch của tert-butyl 7-(N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (0,075 g, 0,142 mmol) và hydrazin monohydrat (0,069 ml, 1,416 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được tert-butyl 7-(N-(4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,073 g, 97,3%).

Bước 6: tert-butyl 7-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat



Dung dịch của tert-butyl 7-(N-(4-(hydrazinocarbonyl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (0,073 g, 0,138 mmol), anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,051 ml, 0,413 mmol) và trietylamin (0,058 ml, 0,413 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 7-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,081 g, 99,7%).

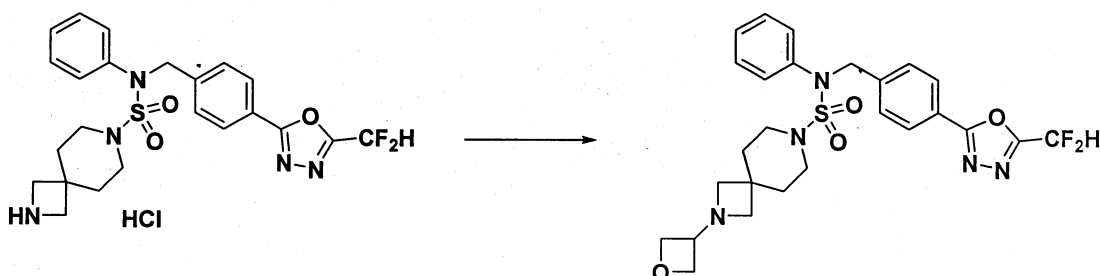
Bước 7: Hợp chất 11787



Dung dịch của tert-butyl 7-(N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (0,081 g, 0,137 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 0,343 ml, 1,374 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng dietylete (10 ml), và được khuấy. Kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (0,067 g, 92,9%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 ~ 7,24 (m, 5H), 7,21 (t, 1H, $J = 51,6$ Hz), 4,98 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,24 ~ 3,22 (m, 4H), 1,89 ~ 1,86 (m, 4H) ; LRMS (ES) m/z 490,3 ($\text{M}^+ + 1$)

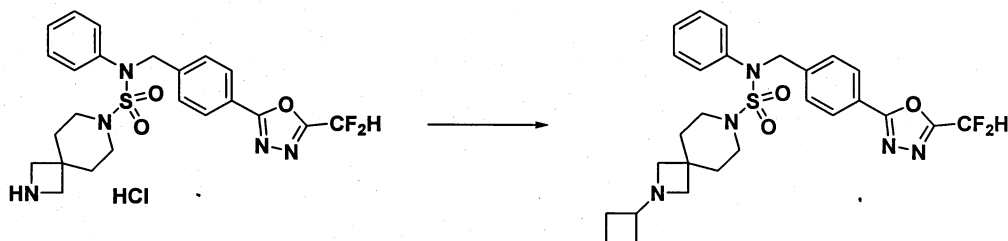
Ví dụ 64: Hợp chất 11788, N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,057 mmol) và oxetan-3-on (0,008 g, 0,114 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,024 g, 0,114 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(oxetan-3-yl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 67,5%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 ~ 7,39 (m, 2H), 7,35 ~ 7,31 (m, 2H), 7,27 ~ 7,23 (m, 1H), 7,21 (t, 1H, $J = 51,7$ Hz), 4,99 (s, 2H), 4,74 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 4,48 (dd, 1H, $J = 6,8, 5,0$ Hz), 3,20 ~ 3,16 (m, 8H), 1,79 ~ 1,76 (m, 4H) ; LRMS (ES) m/z 546,3 ($\text{M}^+ + 1$)

Ví dụ 65: Hợp chất 11789, 2-xyclobutyl-N-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit

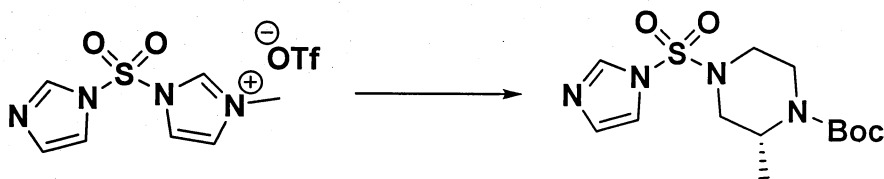


Dung dịch của N-(4-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit hydroclorua (0,030 g, 0,057 mmol) và xyclobutanon (0,008 g, 0,114 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,024 g, 0,114 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 2-xyclobutyl-N-(4-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-sunfonamit dưới dạng chất lỏng không màu (0,023 g, 74,2%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,40 ~ 7,37 (m, 2H), 7,35 ~ 7,31 (m, 2H), 7,28 ~ 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, $J = 51,6$ Hz), 3,61 (s, 4H), 3,22 ~ 3,19 (m, 4H), 2,24 ~ 2,16 (m, 2H), 2,10 ~ 2,01 (m, 2H), 1,91 ~ 1,83 (m, 2H), 1,82 ~ 1,79 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 544,3 ($\text{M}^+ + 1$)

Ví dụ 66: Hợp chất 11823, (R)-N-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit

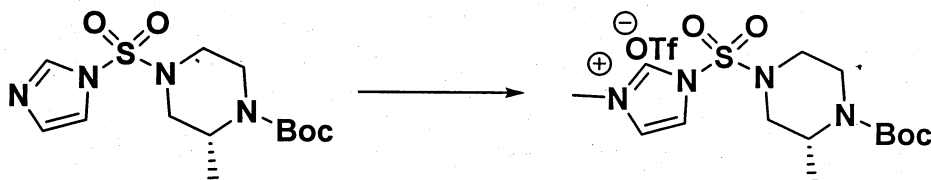
Bước 1: tert-butyl (R)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (9,600 g, 26,497 mmol) và tert-butyl (R)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (5,838 g, 29,147 mmol) trong axetonitril (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng

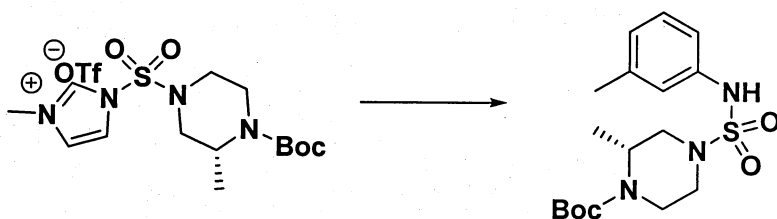
trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl (R)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (4,600 g, 52,5%).

Bước 2: (R)-1-((4-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



Dung dịch của tert-butyl (R)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (4,600 g, 13,923 mmol) và methyl triflorometansunfonat (1,527 ml, 13,923 mmol) trong diclorometan (150 ml) được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((R)-1-((4-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat, 6,700 g, 97,3%, chất rắn màu trắng).

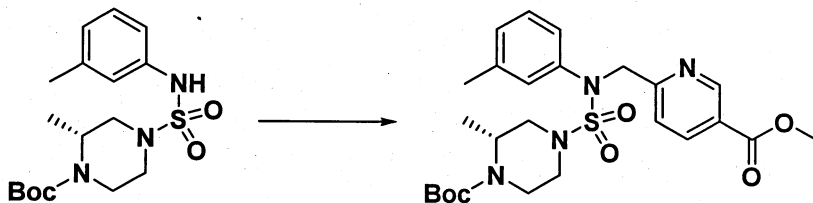
Bước 3: tert-butyl (R)-2-methyl-4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat



Hỗn hợp của (R)-1-((4-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (3,350 g, 6,775 mmol) và m-toluidin hydroclorua (1,070 g, 7,452 mmol) trong axetonitril (100 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g;

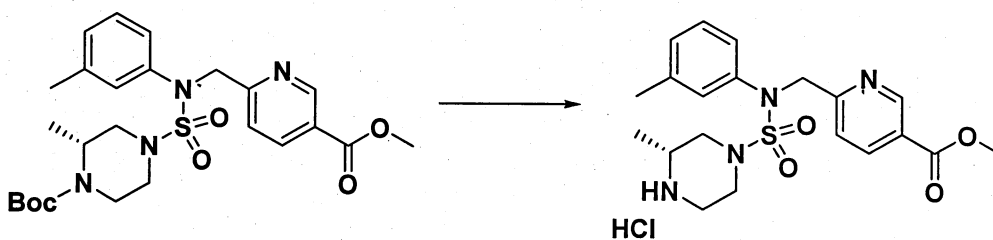
etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (R)-2-metyl-4-(N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,100 g, 43,9%).

Bước 4: tert-butyl (R)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl (R)-2-metyl-4-(N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,100 g, 4,082 mmol) và kali cacbonat (0,846 g, 6,123 mmol) trong N,N-dimetylformit (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,033 g, 4,490 mmol) và kali iodua (0,339 g, 2,041 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được tert-butyl (R)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,180 g, 55,7%).

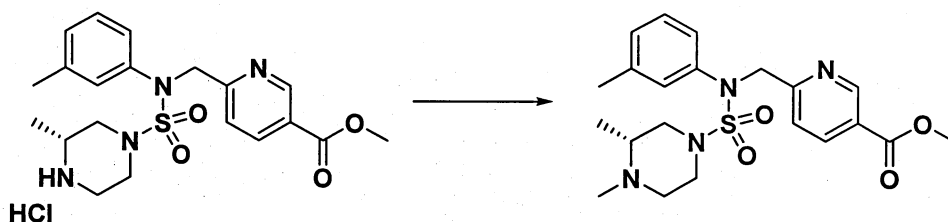
Bước 5: metyl (R)-6-(((3-metyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl (R)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (1,100 g, 2,121 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,060 ml, 4,242 mmol) trong diclorometan (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi.

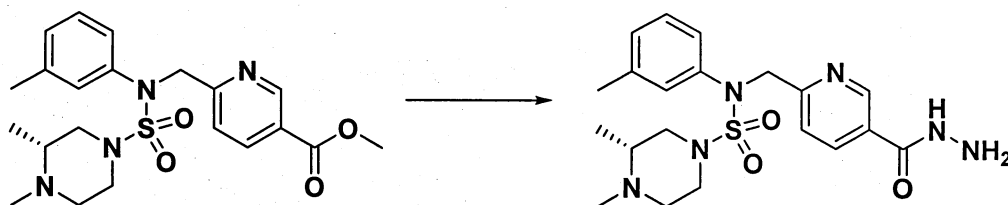
Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl (R)-6-(((3-metyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,850 g, 88,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: metyl (R)-6-(((3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl (R)-6-(((3-metyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,300 g, 0,659 mmol), para-formadehit (0,040 g, 1,319 mmol), axit axetic (0,045 ml, 0,791 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,279 g, 1,319 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (R)-6-(((3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,120 g, 42,1%).

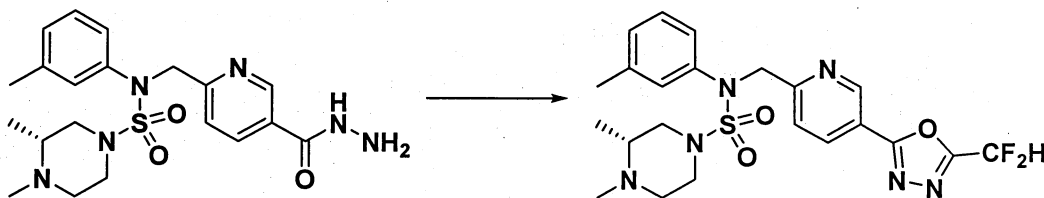
Bước 7: (R)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimethy-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl (R)-6-(((3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,120 g, 0,253 mmol) và hydrazin monohydrat (0,123 ml, 2,529 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để

loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((R)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,100 g, 83,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 8: Hợp chất 11823

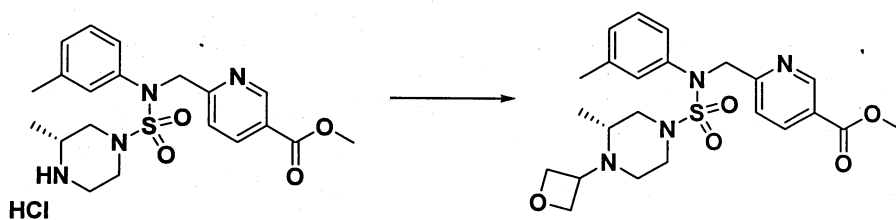


Dung dịch của (R)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit (0,100 g, 0,231 mmol), trietylamin (0,161 ml, 1,156 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,086 ml, 0,694 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (R)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,082 g, 72,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (d, 1 H, $J = 2,1$ Hz), 8,36 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,26 – 7,21 (m, 3 H), 7,19 – 7,17 (m, 1,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,58 – 3,48 (m, 2 H), 3,00 – 2,93 (m, 1 H), 2,75 – 2,71 (m, 1 H), 2,62 – 2,57 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,25 – 2,20 (m, 1 H), 2,19 – 2,09 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 493,3 ($\text{M}^+ + 1$).

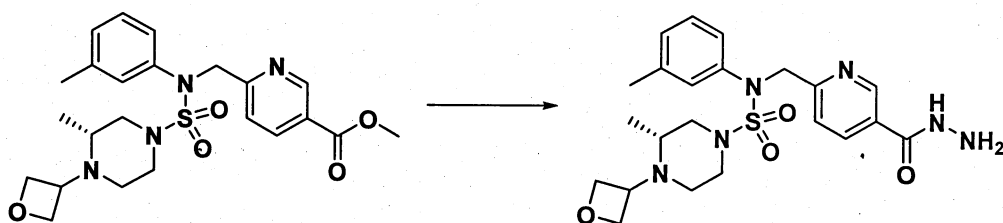
Ví dụ 67: Hợp chất 11824, (R)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl (R)-6-(((3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl (R)-6-(((3-metyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,300 g, 0,659 mmol), oxetan-3-on (0,095 g, 1,319 mmol), axit axetic (0,045 ml, 0,791 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,279 g, 1,319 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (R)-6-(((3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,150 g, 47,9%).

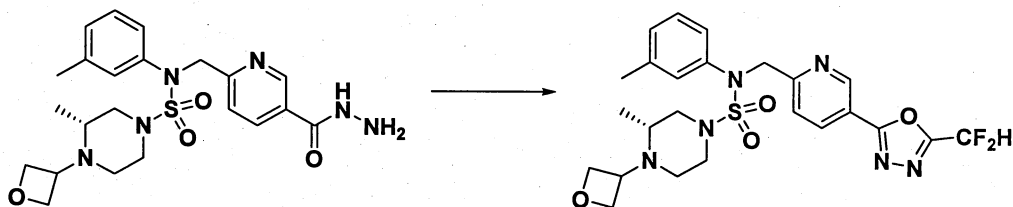
Bước 2: (R)-N-((5-(hydrazincabonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl (R)-6-(((3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,316 mmol) và hydrazin monohydrat (0,154 ml, 3,161 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất

mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((R)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,100 g, 66,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11824

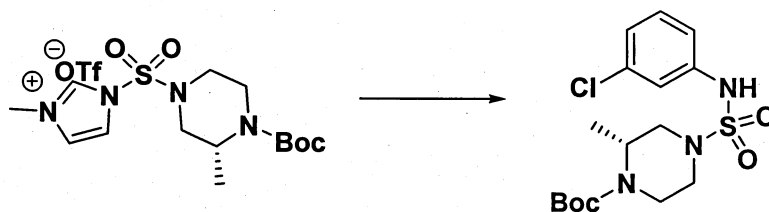


Dung dịch của (R)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit (0,100 g, 0,211 mmol), trietylamin (0,147 ml, 1,054 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,079 ml, 0,632 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (R)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,073 g, 64,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 – 9,21 (m, 1 H), 8,37 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,28 – 7,26 (m, 1 H), 7,22 – 7,21 (m, 2 H), 7,08 – 7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,11 (s, 2 H), 4,63 – 4,55 (m, 4 H), 3,75 – 3,71 (m, 1 H), 3,42 – 3,33 (m, 2 H), 3,15 – 3,13 (m, 1 H), 2,87 – 2,82 (m, 1 H), 2,61 – 2,57 (m, 1 H), 2,41 – 2,35 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,16 – 2,10 (m, 1 H), 0,88 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz); LRMS (ES) m/z 535,1 ($\text{M}^+ + 1$).

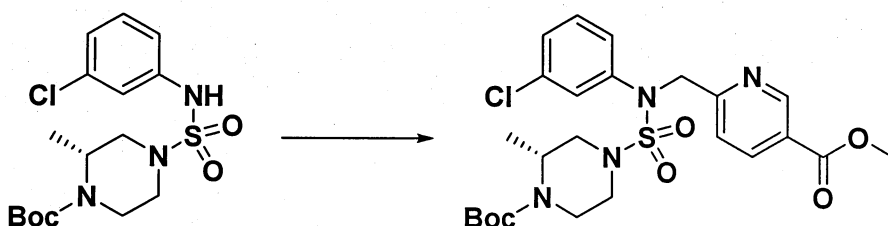
Ví dụ 68: Hợp chất 11825, (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl (R)-4-(N-(3-clorophenyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat



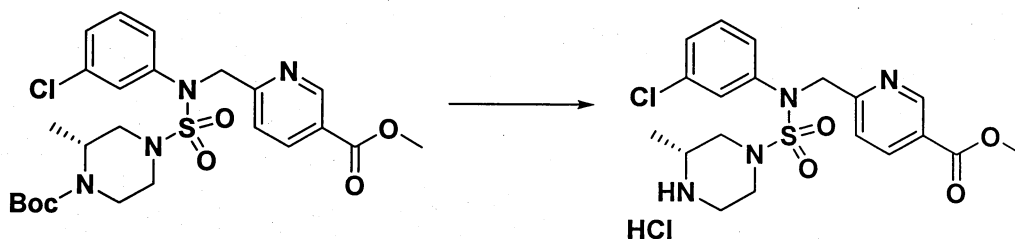
Hỗn hợp của (R)-1-((4-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (3,700 g, 7,482 mmol) và 3-cloroanilin (1,050 g, 8,231 mmol) trong axetonitril (100 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (R)-4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,610 g, 20,9%).

Bước 2: tert-butyl (R)-4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)sulfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat



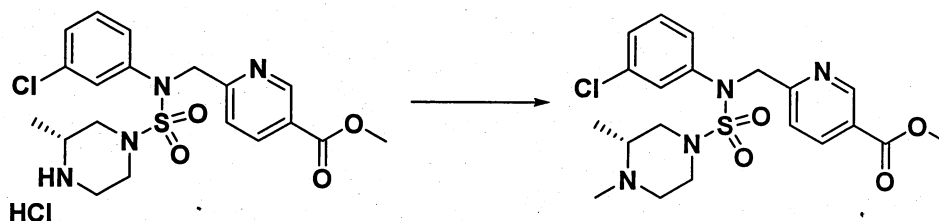
Dung dịch của tert-butyl (R)-4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (0,610 g, 1,565 mmol) và kali cacbonat (0,324 g, 2,347 mmol) trong N,N-dimetylformit (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với methyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,396 g, 1,721 mmol) và kali iodua (0,130 g, 0,782 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl (R)-4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)sulfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,660 g, 78,3%).

Bước 3: methyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



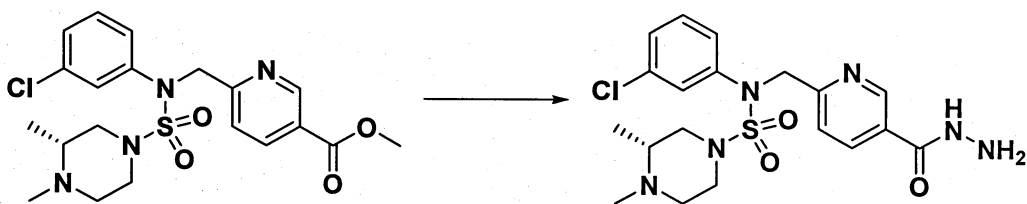
Dung dịch của tert-butyl (R)-4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (0,660 g, 1,224 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,612 ml, 2,449 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,450 g, 77,3%, chất rắn màu vàng),

Bước 4: methyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3,4-dimetylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



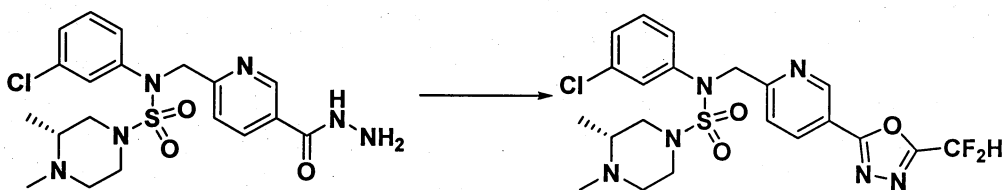
Dung dịch của methyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,210 g, 0,442 mmol), para-formandehit (0,027 g, 0,883 mmol), axit axetic (0,030 ml, 0,530 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,187 g, 0,883 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3,4-dimetylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,115 g, 57,5%).

Bước 5: (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpiperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3,4-dimetylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,115 g, 0,254 mmol) và hydrazin monohydrat (0,123 ml, 2,539 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpiperazin-1-sunfonamit, 0,090 g, 78,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: Hợp chất 11825

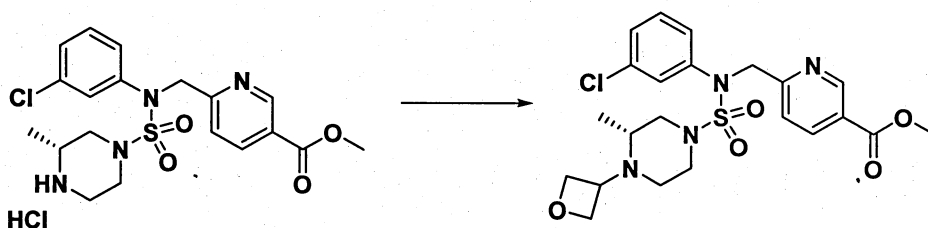


Dung dịch của (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpiperazin-1-sunfonamit (0,090 g, 0,199 mmol), trietylamin (0,138 ml, 0,993 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,074 ml, 0,596 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpiperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,061 g, 59,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 – 9,23 (m, 1 H), 8,39 – 8,36 (m, 1 H), 7,68 – 7,66 (m, 1 H), 7,50 – 7,49 (m, 1 H), 7,36 – 7,34 (m, 1 H), 7,34 – 7,21 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,58 – 3,47 (m, 2 H), 3,00 – 2,95 (m, 1 H), 2,76 – 2,72 (m, 1 H), 2,63 – 2,58 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,24 – 2,19 (m, 1 H), 2,10 – 2,09 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 513,3 ($\text{M}^+ + 1$).

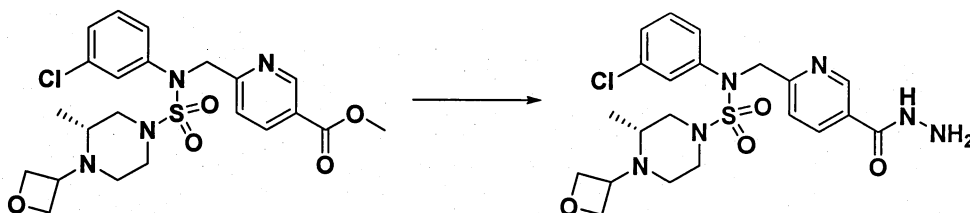
Ví dụ 69: Hợp chất 11826, (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



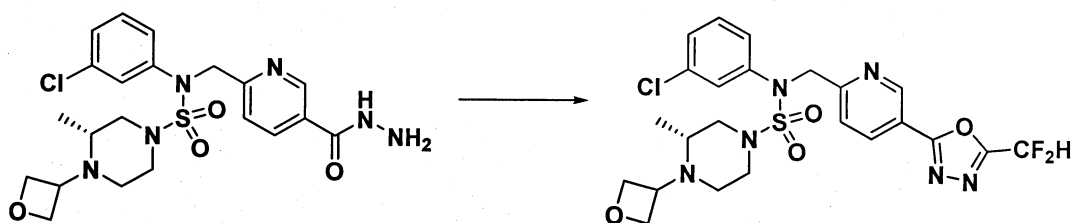
Dung dịch của metyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,421 mmol), oxetan-3-on (0,061 g, 0,841 mmol) và axit axetic (0,029 ml, 0,505 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,178 g, 0,841 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,100 g, 48,0%).

Bước 2: (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của metyl (R)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,202 mmol) và hydrazin monohidrat (0,098 ml, 2,020 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit, 0,085 g, 85,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11826



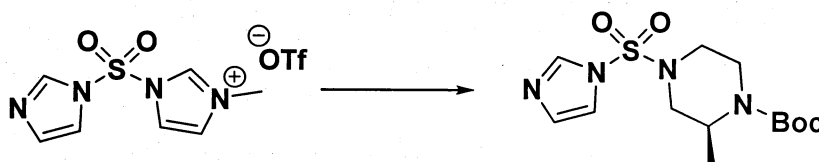
Dung dịch của (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,085 g, 0,172 mmol), trietylamin (0,120 ml, 0,859 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,064 ml, 0,515 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (R)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,053 g, 55,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 – 9,23 (m, 1 H), 8,39 – 8,36 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,50 – 7,49 (m, 1 H), 7,36 – 7,33 (m, 1 H), 7,29 – 7,23 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,64 – 4,55 (m, 4 H), 3,75 – 3,71 (m, 1 H), 3,40 – 3,33 (m, 2 H), 3,17 – 3,15 (m, 1 H), 2,88 – 2,83 (m, 1 H), 2,62 – 2,58 (m, 1 H), 2,39

– 2,38 (m, 1 H), 2,15 – 2,10 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz); LRMS (ES) m/z 555,3 ($M^+ + 1$).

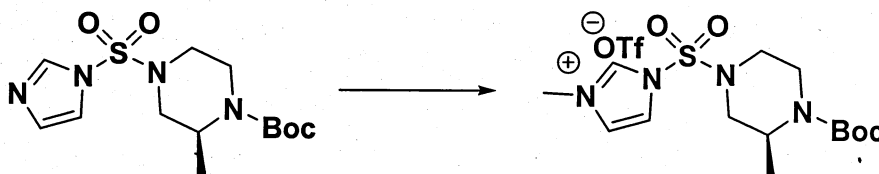
Ví dụ 70: Hợp chất 11827, (S)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl (S)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat



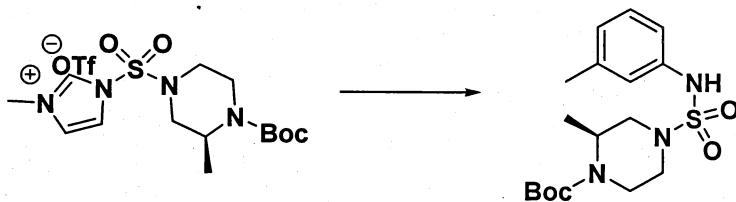
Dung dịch của 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (8,900 g, 24,565 mmol) và tert-butyl (S)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (5,412 g, 27,022 mmol) trong axetonitril (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl (S)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (5,050 g, 62,2%).

Bước 2: (S)-1-((4-(tert-butoxycacbonyl)-3-metylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat



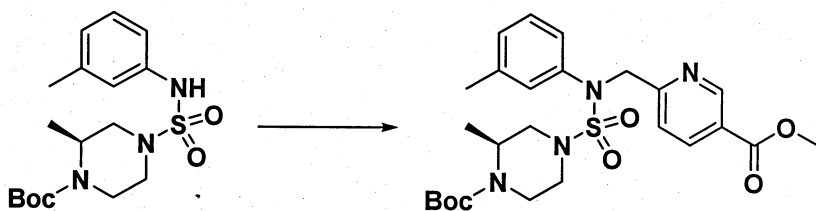
Dung dịch của tert-butyl (S)-4-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (5,000 g, 15,133 mmol) và metyl triflorometansunfonat (1,660 ml, 15,133 mmol) trong diclorometan (150 ml) được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((S)-1-((4-(tert-butoxycacbonyl)-3-metylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat, 5,800 g, 77,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: tert-butyl (S)-2-metyl-4-(N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của (S)-1-((4-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (4,000 g, 8,089 mmol) và m-toluidin hydroclorua (1,278 g, 8,898 mmol) trong axetonitril (100 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (S)-2-metyl-4-(N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,160 g, 38,8%).

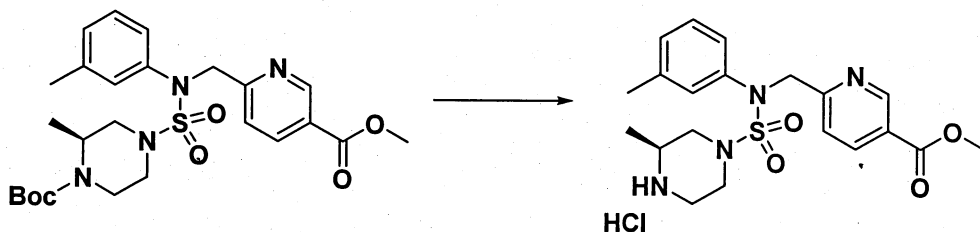
Bước 4: tert-butyl (S)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)-2-methylpiperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl (S)-2-metyl-4-(N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,100 g, 2,977 mmol) và kali cacbonat (0,617 g, 4,466 mmol) trong N,N-dimetylformit (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,753 g, 3,275 mmol) và kali iodua (0,247 g, 1,489 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl (S)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(m-

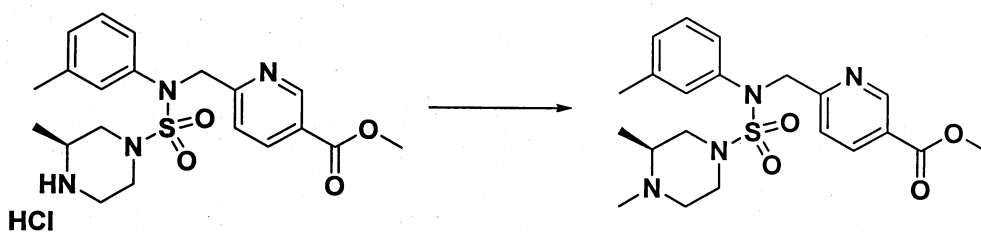
tolyl)sunfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,150 g, 74,5%).

Bước 5: methyl (S)-6-(((3-methyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl (S)-4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (1,100 g, 2,121 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,060 ml, 4,242 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (methyl (S)-6-(((3-methyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua, 0,900 g, 93,3%, chất rắn màu vàng).

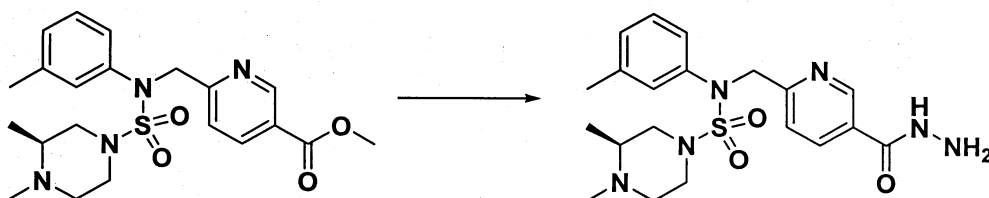
Bước 6: methyl (S)-6-(((3,4-dimethyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)methyl)nicotinat



Dung dịch của methyl (S)-6-(((3-methyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,440 mmol), para-formandehit (0,026 g, 0,879 mmol) và axit axetic (0,030 ml, 0,528 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,186 g, 0,879 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được

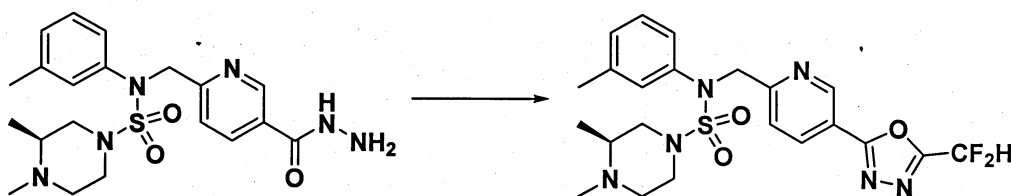
lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl (S)-6-(((3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,120 g, 63,1%).

Bước 7: (S)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl (S)-6-(((3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,120 g, 0,277 mmol) và hydrazin monohydrat (0,135 ml, 2,774 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((S)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,092 g, 76,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 8: Hợp chất 11827



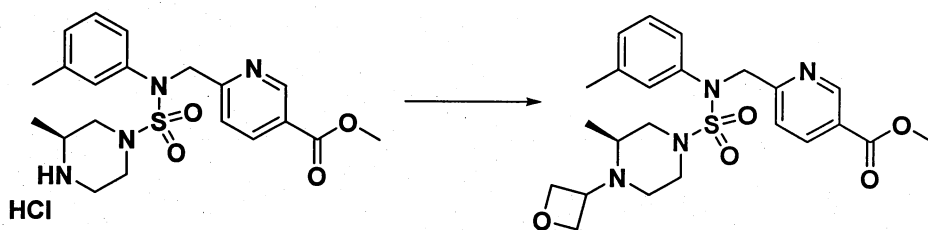
Dung dịch của (S)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit (0,092 g, 0,213 mmol), triethylamin (0,148 ml, 1,063 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,079 ml, 0,638 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không.

Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (S)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,067 g, 64,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 – 9,20 (m, 1 H), 8,37 – 8,34 (m, 1 H), 7,73 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,28 – 7,17 (m, 3 H), 7,07 (s, 0,3 H), 7,06 – 7,03 (m, 1 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,59 – 3,48 (m, 2 H), 3,00 – 2,93 (m, 1 H), 2,76 – 2,71 (m, 1 H), 2,63 – 2,57 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,21 – 2,19 (m, 1 H), 2,12 – 2,08 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 493,3 ($\text{M}^+ + 1$).

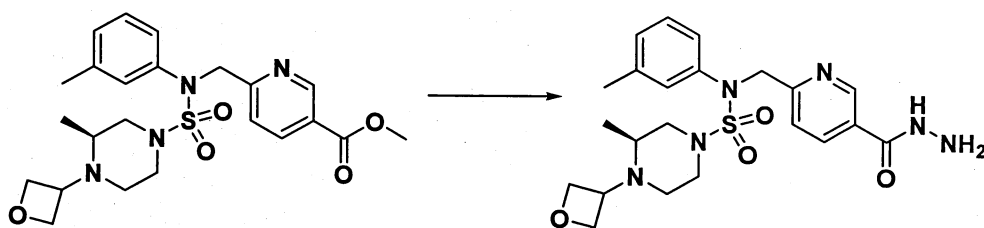
Ví dụ 71: Hợp chất 11828, (S)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl (S)-6-(((3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



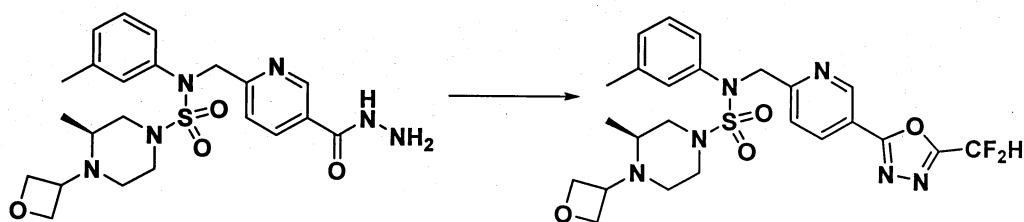
Dung dịch của metyl (S)-6-(((3-metyl-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,440 mmol), oxetan-3-on (0,063 g, 0,879 mmol) và axit axetic (0,030 ml, 0,528 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,186 g, 0,879 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (S)-6-(((3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 62,3%).

Bước 2: (S)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl (S)-6-(((3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,130 g, 0,274 mmol) và hydrazin monohydrat (0,133 ml, 2,739 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((S)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,100 g, 76,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11828

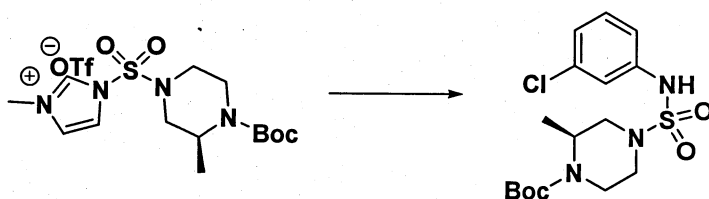


Dung dịch của (S)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit (0,100 g, 0,211 mmol), trietylamin (0,147 ml, 1,054 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,079 ml, 0,632 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (S)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,079 g, 70,1%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 – 9,20 (m, 1 H), 8,37 – 8,35 (m, 1 H), 7,71 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,28 – 7,20 (m, 3 H), 7,08 (s, 0,3 H), 7,07 – 7,05 (m, 1 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,65 – 4,56 (m, 4 H), 3,74 – 3,71 (m, 1 H), 3,39 – 3,33 (m, 2 H), 3,15 – 3,13 (m, 1 H), 2,87 – 2,82 (m, 1 H), 2,61 – 2,58 (m, 1 H), 2,49 – 2,35 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,15 – 2,10 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz); LRMS (ES) m/z 535,1 ($\text{M}^+ + 1$).

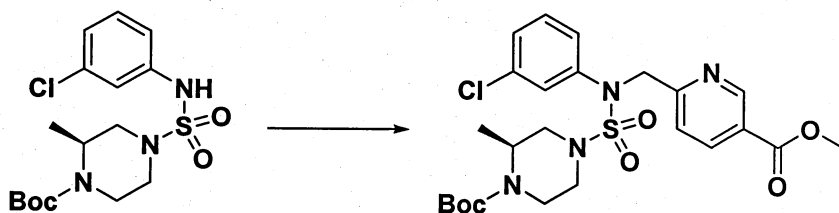
Ví dụ 72: Hợp chất 11829, (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpiperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(N-(3-clorophenyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat



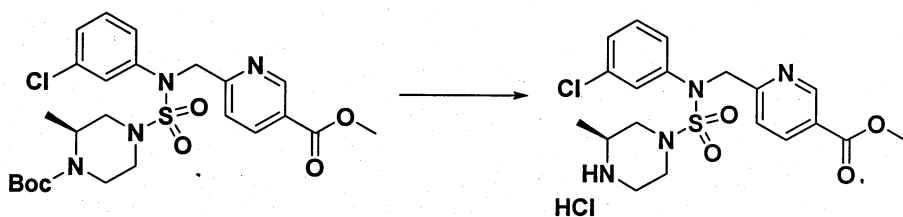
Hỗn hợp của (S)-1-((4-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (3,000 g, 6,067 mmol) và 3-cloroanilin (0,851 g, 6,673 mmol) trong axetonitril (100 ml), được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 24 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (S)-4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,660 g, 27,9%).

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat



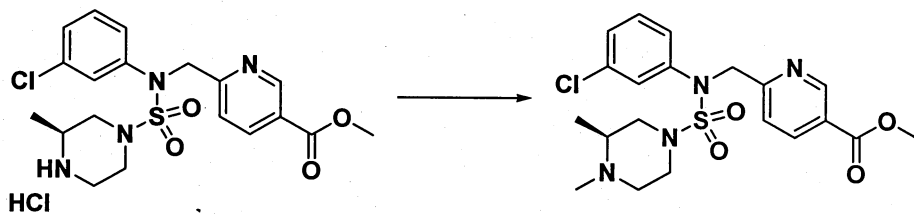
Dung dịch của tert-butyl (S)-4-(N-(3-clorophenyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (0,660 g, 1,693 mmol) và kali cacbonat (0,351 g, 2,539 mmol) trong N,N-dimetylformit (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,428 g, 1,862 mmol) và kali iodua (0,140 g, 0,846 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl (S)-4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,690 g, 75,6%).

Bước 3: metyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



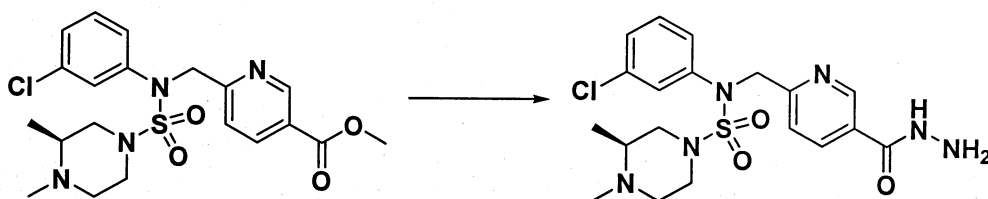
Dung dịch của tert-butyl (S)-4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (0,690 g, 1,280 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,640 ml, 2,560 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,460 g, 75,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: metyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3,4-dimetylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



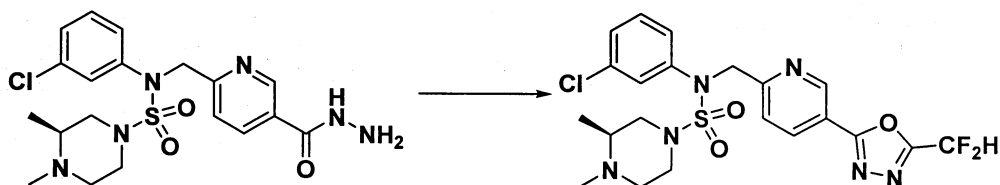
Dung dịch của methyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metylpipezazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,421 mmol), para-formandehit (0,025 g, 0,841 mmol) và axit axetic (0,029 ml, 0,505 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,178 g, 0,841 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3,4-dimetylpipezazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,140 g, 73,5%).

Bước 5: (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpipezazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3,4-dimetylpipezazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,140 g, 0,309 mmol) và hydrazin monohydrat (0,150 ml, 3,091 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpipezazin-1-sunfonamit, 0,110 g, 78,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: Hợp chất 11829

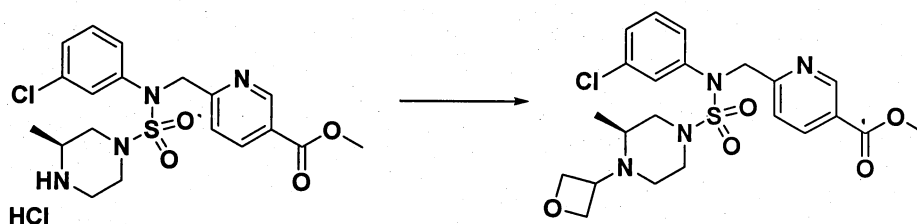


Dung dịch của (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazinacarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpipezazin-1-sunfonamit (0,110 g, 0,243 mmol), trietylamin (0,169 ml, 1,214 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,091 ml, 0,729 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dimetylpipezazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,085 g, 68,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 – 9,23 (m, 1 H), 8,39 – 8,36 (m, 1 H), 7,67 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,50 – 7,49 (m, 1 H), 7,36 – 7,33 (m, 1 H), 7,27 – 7,21 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,58 – 3,48 (m, 2 H), 3,02 – 2,95 (m, 1 H), 2,77 – 2,73 (m, 1 H), 2,64 – 2,58 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,24 – 2,19 (m, 1 H), 2,18 – 2,09 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 513,3 ($\text{M}^+ + 1$).

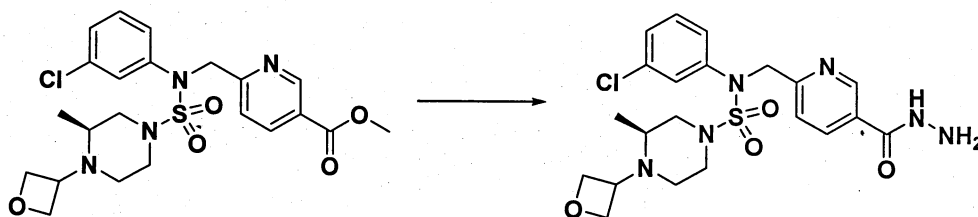
Ví dụ 73: Hợp chất 11830, (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)pipezazin-1-sunfonamit

Bước 1: metyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)pipezazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



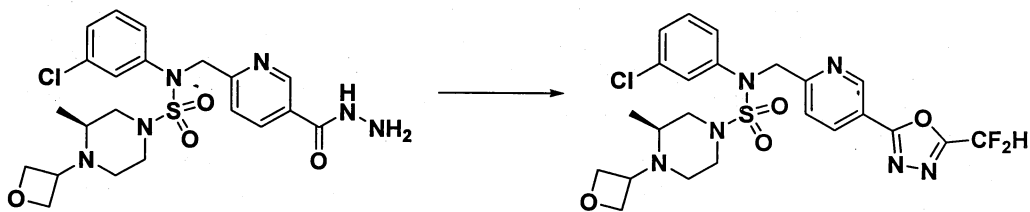
Dung dịch của methyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,421 mmol), oxetan-3-on (0,059 g, 0,841 mmol) và axit axetic (0,029 ml, 0,505 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,178 g, 0,841 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được methyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 52,8%).

Bước 2: (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Dung dịch của methyl (S)-6-(((N-(3-clorophenyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,110 g, 0,222 mmol) và hydrazin monohydrat (0,108 ml, 2,222 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit, 0,083 g, 75,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11830

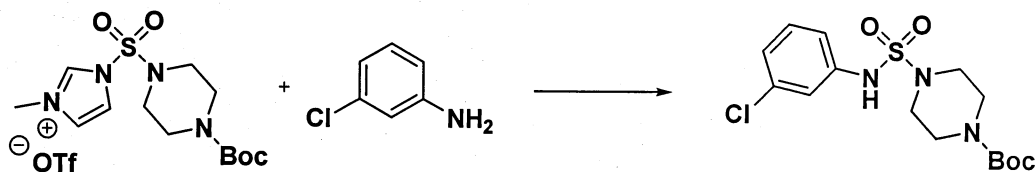


Dung dịch của (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,083 g, 0,168 mmol), trietylamin (0,117 ml, 0,838 mmol) và anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,063 ml, 0,503 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được (S)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,059 g, 63,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 – 9,24 (m, 1 H), 8,39 – 8,36 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,50 – 7,49 (m, 1 H), 7,36 – 7,33 (m, 1 H), 7,30 – 7,23 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,3 H), 5,09 (s, 2 H), 4,65 – 4,56 (m, 4 H), 3,75 – 3,71 (m, 1 H), 3,40 – 3,34 (m, 2 H), 3,15 – 3,14 (m, 1 H), 2,88 – 2,83 (m, 1 H), 2,62 – 2,59 (m, 1 H), 2,40 – 2,38 (m, 1 H), 2,15 – 2,10 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz); LRMS (ES) m/z 555,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 74: Hợp chất 11831, N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit

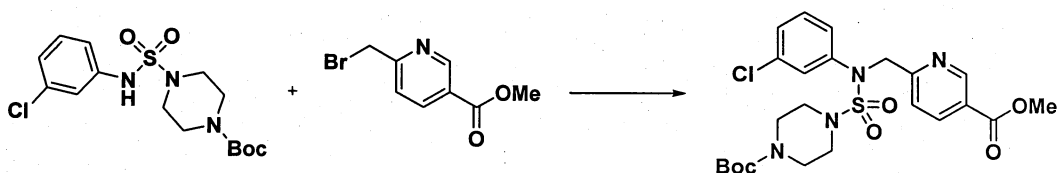
Bước 1: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của 1-((4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (4,750 g, 9,886 mmol) và 3'-cloroanilin (1,241 ml, 11,863 mmol) trong axetonitril (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó,

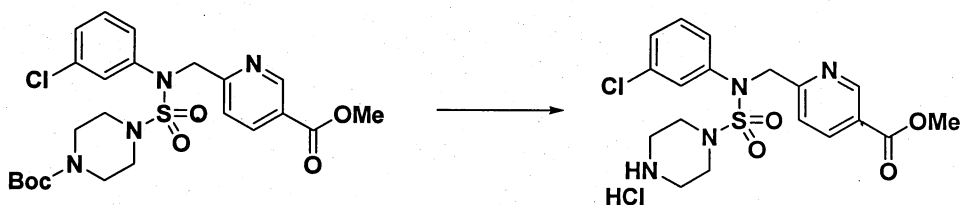
nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,770 g, 74,5%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat (1,000 g, 2,660 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,213 g, 5,321 mmol) trong N,N-dimetylformit (30 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,734 g, 3,193 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,200 g, 85,9%).

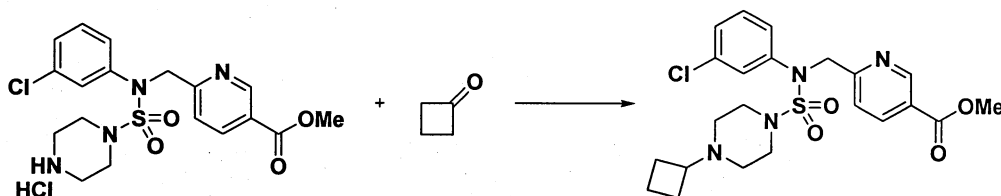
Bước 3: metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat (1,900 g, 3,619 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 3,619 ml,

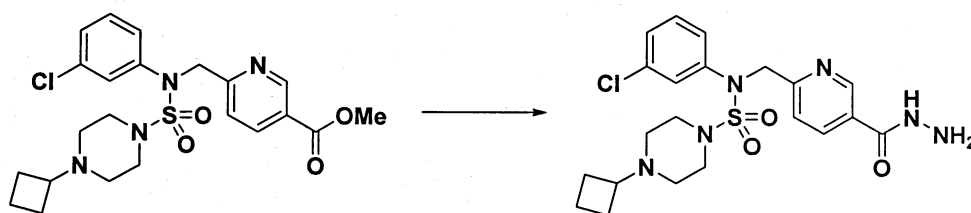
14,476 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 1,200 g, 71,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,300 g, 0,650 mmol) và xyclobutanon (0,058 ml, 0,780 mmol) trong diclorometan (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,413 g, 1,951 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,174 g, 55,9%).

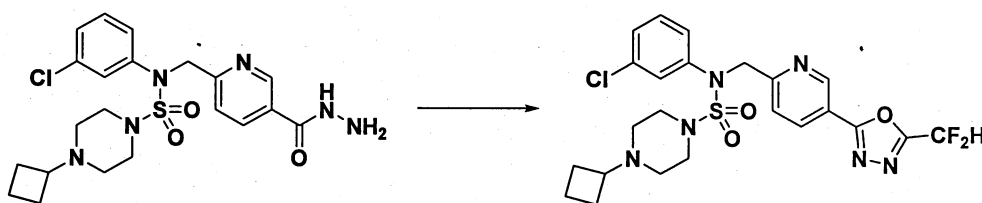
Bước 5: N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit



Metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutylpiperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,174 g, 0,363 mmol) và hydrazin monohydrat (0,530 ml, 10,898 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được

khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit, 0,168 g, 96,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: Hợp chất 11831

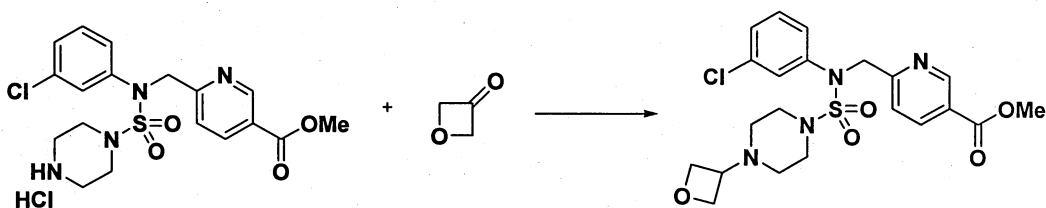


Dung dịch của N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit (0,168 g, 0,351 mmol) và trietylamin (0,244 ml, 1,754 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,131 ml, 1,052 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-(3-clorophenyl)-4-xyclobutyl-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,082 g, 43,4%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 8,36 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,49 – 7,48 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,09 (s, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 4H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 4H), 2,05 – 1,99 (m, 2H), 1,88 – 1,84 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 2H); LRMS (ES) *m/z* 539,2 (*M*⁺+1).

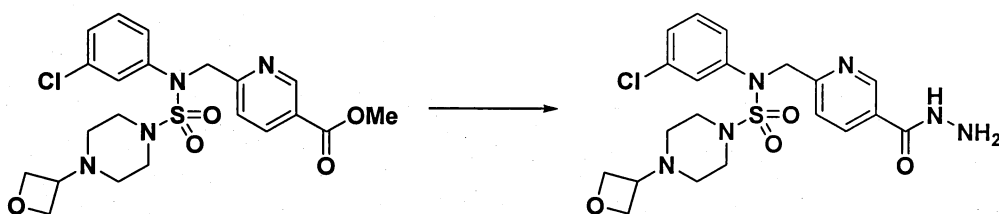
Ví dụ 75: Hợp chất 11832, N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: methyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của methyl 6-(((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,300 g, 0,650 mmol) và oxetan-3-on (0,050 ml, 0,780 mmol) trong diclorometan (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,413 g, 1,951 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được methyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,211 g, 67,5%).

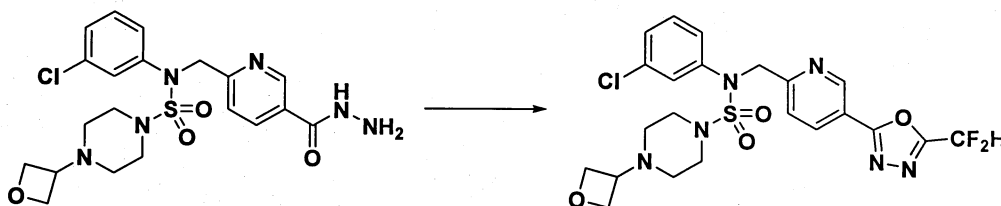
Bước 2: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit



Methyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin)-1-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,211 g, 0,439 mmol) và hydrazin monohydrat (0,640 ml, 13,161 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-N-((5-

(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit, 0,188 g, 89,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 11832

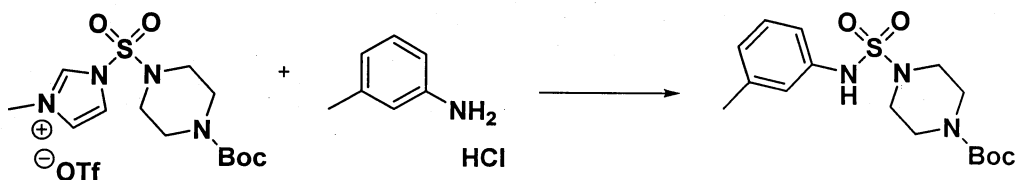


Dung dịch của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit (0,188 g, 0,391 mmol) và trietylamin (0,272 ml, 1,954 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,146 ml, 1,173 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-sunfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,094 g, 44,5%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 8,37 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,09 (s, 2H), 4,66 – 4,63 (m, 2H), 4,56 – 4,53 (m, 2H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,31 – 3,29 (m, 4H), 2,31 – 2,29 (m, 4H); LRMS (ES) *m/z* 541,3 (*M*⁺+1).

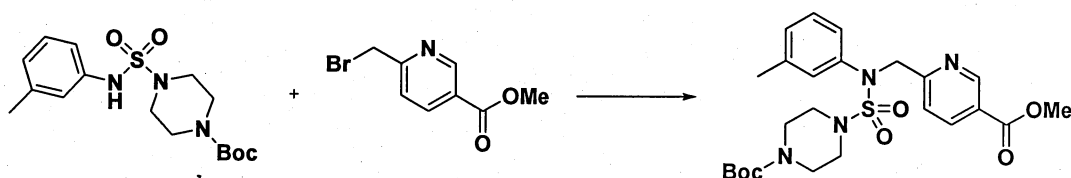
Ví dụ 76: Hợp chất 11833, N-((5-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-(*m*-tolyl)piperazin-1-sunfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(*m*-tolyl)sunfamoyl)piperazin-1-cacboxylat



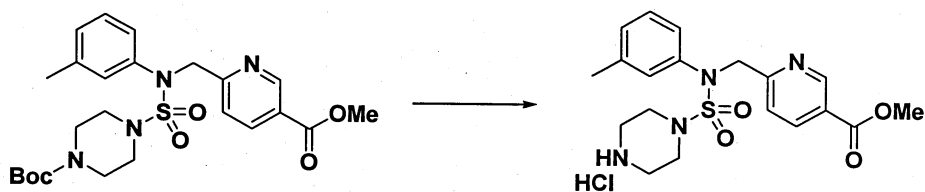
Dung dịch của 1-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium trifluorometansunfonat (4,750 g, 9,886 mmol) và m-toluidin hydroclorua (1,704 g, 11,863 mmol) trong axetonitril (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl 4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,110 g, 60,0%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat



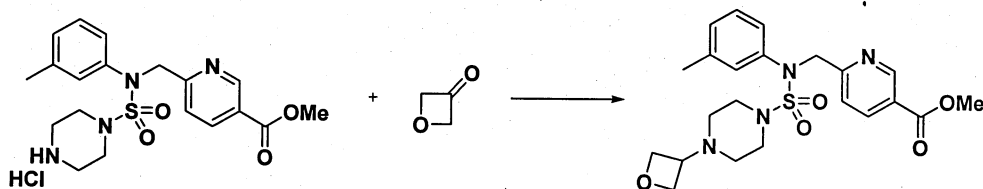
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat (1,000 g, 2,813 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,225 g, 5,627 mmol) trong N,N-dimetylformit (30 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với methyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,777 g, 3,376 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,170 g, 82,4%).

Bước 3: methyl 6-((N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua



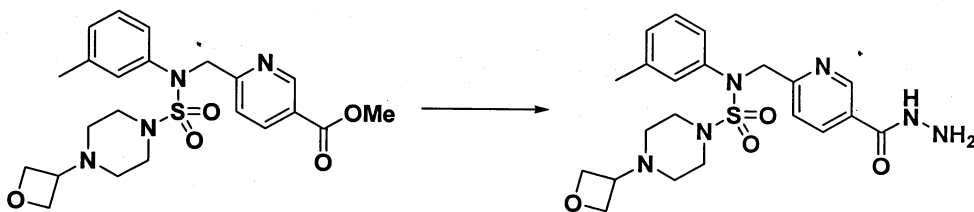
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperazin-1-carboxylat (1,300 g, 2,576 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 2,576 ml, 10,305 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (methyl 6-((N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua, 0,980 g, 86,3%, chất rắn màu đỏ).

Bước 4: methyl 6-(((4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat



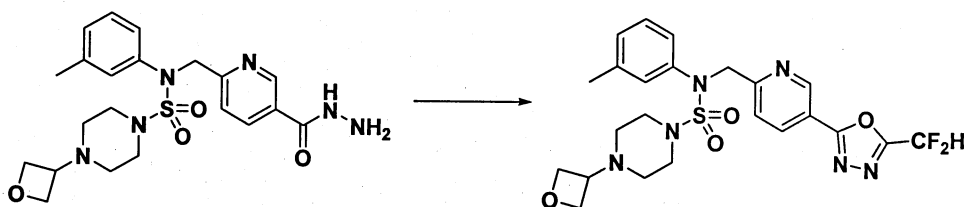
Dung dịch của methyl 6-((N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamido)methyl)nicotinat hydroclorua (0,300 g, 0,680 mmol) và oxetan-3-on (0,053 ml, 0,816 mmol) trong diclorometan (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,433 g, 2,041 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được methyl 6-(((4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin)-1-sulfonamido)methyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,248 g, 79,1%).

Bước 5: N-((5-(hydrazinacarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamid



Metyl 6-(((4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl)pyridin-2-yl)methyl nicotinat (0,248 g, 0,538 mmol) và hydrazin monohydrat (0,785 ml, 16,155 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), và tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(hydrazinacarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamid, 0,177 g, 71,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: Hợp chất 11833



Dung dịch của N-((5-(hydrazinacarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamid (0,177 g, 0,384 mmol) và triethylamin (0,268 ml, 1,922 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloroaxetic (0,143 ml, 1,153 mmol), và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperazin-1-sulfonamid dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 65,0%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,20 – 9,19 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,06 – 7,05 (m, 1H), 7,03 (s,

0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,10 (s, 2H), 4,66 – 4,62 (m, 2H), 4,56 – 4,53 (m, 2H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,30 – 3,28 (m, 4H), 2,37 – 2,29 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 521,4 ($M^+ + 1$).

Đo hoạt tính của hợp chất của sáng chế và quy trình phân tích

Ví dụ thí nghiệm 1: Thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC trong ống nghiệm (*in vitro*)

Để kiểm tra độ chọn lọc HDAC6 của các hợp chất của công thức I của sáng chế bằng thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC1 và HDAC6, thí nghiệm đã được thực hiện bằng cách sử dụng cơ chất thông thường làm đối chứng.

Hoạt tính ức chế enzym HDAC đã được đo bằng cách sử dụng bộ công cụ (kit) phát hiện thuốc huỳnh quang HDAC6 (BML-AK511, 516, Enzo Life Science). Đối với thử nghiệm hoạt tính enzym HDAC1, HDAC1 tái tổ hợp của người (BML-SE456) đã được sử dụng làm nguồn enzym, và Fluor de Lys[®]-(BNL-KI177) được sử dụng làm cơ chất. Pha loãng 5 lần hợp chất được nạp vào đĩa 96 giếng, và tiếp đó 0,3 μ g enzym và 10 μ M cơ chất được bổ sung vào giếng của đĩa và cho phép phản ứng ở 30°C trong 60 phút. Tiếp đó, Fluor de Lys[®]-Developer II (BML-KI176) được bổ sung vào và cho phép phản ứng trong 30 phút, sau đó giá trị huỳnh quang (Ex 360, Em 460) được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc nhiều đĩa (Flexstation 3, Molecular Device). Enzym HDAC6 được kiểm tra bằng cách sử dụng HDAC6 tái tổ hợp của người (382180) (Calbiochem) theo quy trình giống như phương pháp kiểm tra hoạt tính enzym HDAC1. Dựa vào giá trị thu được, mỗi giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism4.0.

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
1	11198	Không xác định	136	738
2	11199	Không xác định	52	1911
3	11293	76012	66	1156

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
4	11294	Không xác định	71	1411
5	11295	Không xác định	133	751
6	11296	Không xác định	157	636
7	11297	Không xác định	124	805
8	11298	Không xác định	75	1333
9	11299	Không xác định	86	1169
10	11300	Không xác định	116	861
11	11301	Không xác định	28	3622
12	11302	Không xác định	32	3174
13	11303	Không xác định	31	3187
14	11304	Không xác định	52	1912
15	11305	Không xác định	38	2620
16	11306	Không xác định	23	4363
17	11307	Không xác định	42	2366
18	11308	Không xác định	46	2168
19	11309	41507	58	710
20	11310	Không xác định	76	1311
21	11311	Không xác định	84	1188
22	11312	Không xác định	73	1371
23	11313	Không xác định	24	4246
24	11314	Không xác định	33	3061
25	11315	Không xác định	30	3367

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
26	11316	Không xác định	25	4031
27	11317	Không xác định	81	1234
28	11318	Không xác định	43	2299
29	11319	Không xác định	68	1464
30	11320	Không xác định	55	1829
31	11321	Không xác định	44	2249
32	11322	Không xác định	66	1507
33	11363	Không xác định	15	6863
34	11379	Không xác định	26	3846
35	11440	Không xác định	20	5000
36	11498	49237	23	2141
37	11527	47658	76	627
38	11528	41596	79	527
39	11574	Không xác định	16	6250
40	11575	Không xác định	48	2083
41	11640	Không xác định	105	946
42	11641	Không xác định	33	2989
43	11642	Không xác định	348	287
44	11643	Không xác định	69	1443
45	11644	Không xác định	130	770
46	11651	Không xác định	481	207
47	11652	Không xác định	237	422
48	11653	52403	43	1214

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
49	11654	71480	36	1996
50	11659	72379	26	2753
51	11660	76482	63	1206
52	11661	115621	61	1886
53	11662	55253	47	1182
54	11670	Không xác định	21	4761
55	11671	Không xác định	27	3703
56	11672	Không xác định	14	7142
57	11673	Không xác định	74	1351
58	11674	Không xác định	133	751
59	11702	50198	93	542
60	11704	Không xác định	233	429
61	11713	Không xác định	705	142
62	11714	Không xác định	162	616
63	11787	Không xác định	96	1041
64	11788	Không xác định	178	561
65	11789	Không xác định	122	819
66	11823	Không xác định	48	2083
67	11824	Không xác định	50	2000
68	11825	Không xác định	36	2777
69	11826	Không xác định	41	2439
70	11827	Không xác định	52	1923
71	11828	Không xác định	42	2380

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn-lọc HDAC6 (số lần gấp)
72	11829	Không xác định	29	3448
73	11830	Không xác định	17	5882
74	11831	Không xác định	36	2777
75	11832	Không xác định	21	4761
76	11833	Không xác định	49	2040

Như được trình bày trên bảng 2 trên đây, các hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế cho thấy hoạt tính ức chế HDAC6 có tính chọn lọc cao hơn 142-7142 lần trong thử nghiệm ức chế hoạt tính HDAC1 và HDAC6.

Ví dụ thí nghiệm 2: Phân tích ảnh hưởng của các chất ức chế HDAC6 đặc hiệu đối với sự vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh (*in vitro* - trong ống nghiệm)

Ảnh hưởng của các chất ức chế HDAC6 đặc hiệu đối với sự vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh đã được phân tích. Cụ thể là, để kiểm tra xem hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo sáng chế có ức chế chọn lọc HDAC6 hay không để làm tăng sự axetyl hóa tubulin, vốn là cơ chất chủ yếu của HDAC6, do đó cải thiện tốc độ vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh bị làm giảm bởi việc xử lý beta-amyloid trong sợi trục tế bào thần kinh, thí nghiệm so sánh được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất đã được phát triển trước đó làm đối chứng.

Các tế bào thần kinh hồi hải mã từ phôi chuột Sprague-Dawley (SD) vào ngày phôi 17-18 (E17-18) đã được nuôi cấy trên đĩa phủ tế bào ngoại bào để quan sát và chụp ảnh trong 7 ngày, rồi tiếp đó được xử lý với 1 μ M peptit beta-amyloid. Sau 24 giờ, tế bào thần kinh được xử lý với các hợp chất trong 3 giờ vào ngày thứ 8 trong ống nghiệm (*in vitro*) và được xử lý với MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, New York, Mỹ) trong 5 phút cuối để nhuộm ty thể. Sự vận chuyển ty thể đã nhuộm qua sợi trục thần kinh đã được chụp ảnh bằng kính hiển vi cộng hưởng (Leica SP8; Leica Microsystems, Anh) trong 1 phút với

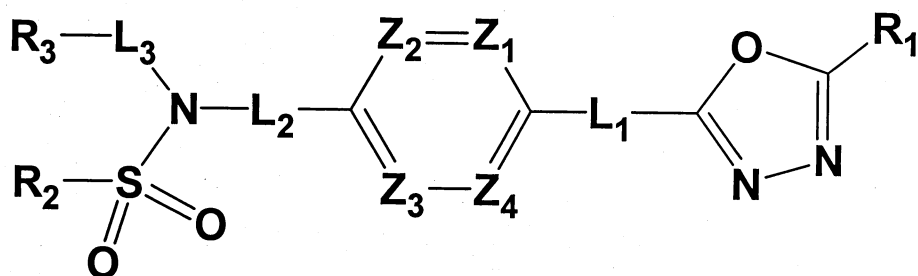
khoảng thời gian cách quãng là 1 giây, và vận tốc vận chuyển mỗi giây của mỗi ty thể được xác định bằng phần mềm phân tích IMARIS (BITPLANE, Zurich , Thụy sĩ).

Kết quả là, các hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế đã cải thiện tốc độ vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfamid được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

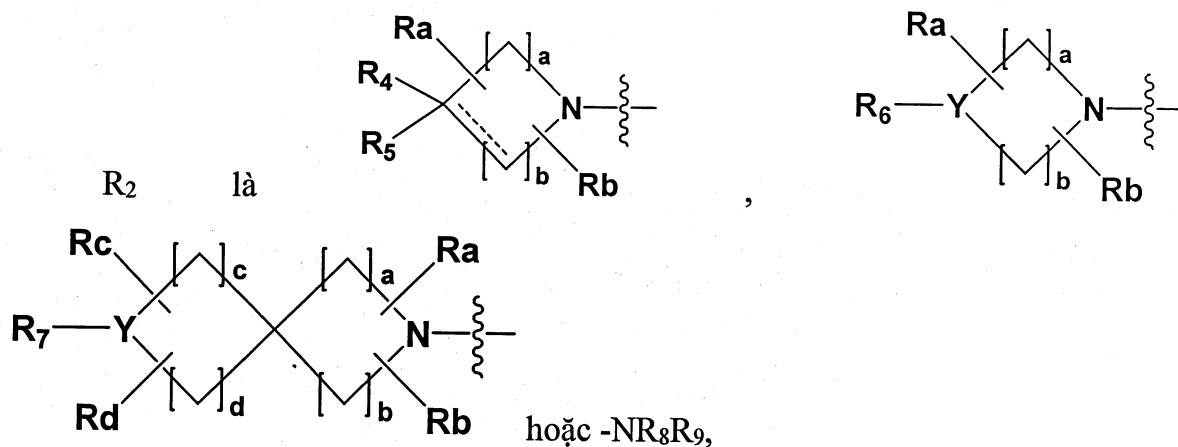
[Công thức I]



trong đó, L_1 , L_2 hoặc L_3 độc lập với nhau là liên kết hoặc $-(C_1-C_2 \text{ alkylen})$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là $-H$ hoặc $-X$;

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;



trong đó Y là $-N-$, $-O-$ hoặc $-S(=O)_2-$,

a đến d độc lập với nhau là số nguyên 1, 2 hoặc 3,

R_a đến R_d độc lập với nhau là $-H$ hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

R_4 và R_5 độc lập với nhau là $-H$, $-X$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, aryl hoặc $-NReRf$, với điều kiện đường chấm chấm là liên kết đôi, R_5 là không (rỗng),

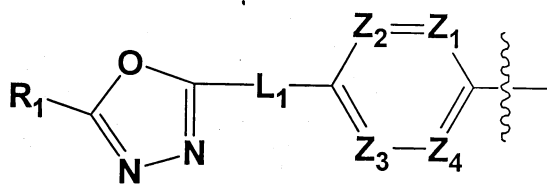
Re và Rf độc lập với nhau là -H hoặc -(C₁-C₄ alkyl),

khi Y là -N-, thì R₆ và R₇ độc lập với nhau là -H, -(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-O-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-CF₂H, -(C₁-C₄ alkyl)-C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -(C₃-C₇ xycloalkyl), -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -aryl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, -heteroaryl hoặc nhóm bảo vệ amin, trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₄ alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH, ít nhất một H của -aryl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH hoặc -CF₃, và -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl) có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S trong vòng,

và khi Y là -O- hoặc -S(=O)₂-, thì R₆ và R₇ là không,

R₈ và R₉ độc lập với nhau là -H, -(C₁-C₄ alkyl), -(C₃-C₇ xycloalkyl), -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, trong khi ít nhất một H của -(C₃-C₇ xycloalkyl), -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc -(C₁-C₄ alkyl)-aryl có thể được thế bởi -(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl) hoặc -(C₂-C₆ heteroxycloalkyl); và

R₃ là -H, -(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-O(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-C(=O)-O(C₁-C₄



alkyl), -(C₃-C₇ xycloalkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc

trong đó ít nhất một H của -(C₃-C₇ xycloalkyl), -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -(C₁-C₄ alkyl), -CF₃, -(C₁-C₄ alkyl)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -O(C₁-C₄ alkyl), -OCF₃, -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -aryl, -heteroaryl hoặc -NR₁₁R₁₂,

R₁₁ và R₁₂ độc lập với nhau là -H hoặc -(C₁-C₄ alkyl),

R₁, L₁, Z₁, Z₂, Z₃ và Z₄ được định nghĩa như ở trên; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

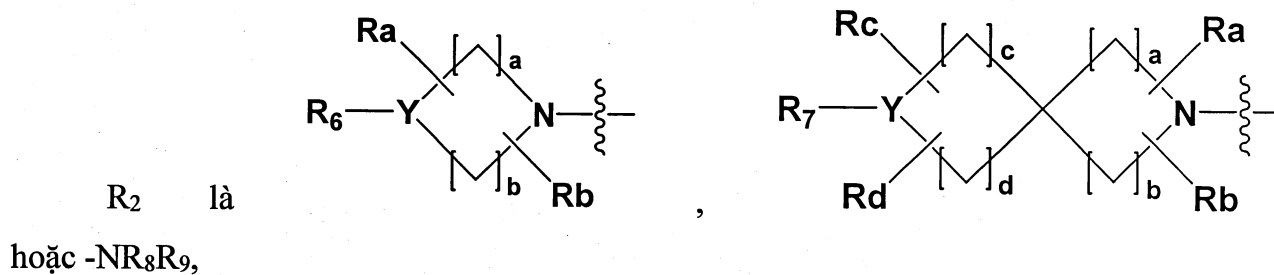
2. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó:

L_1 hoặc L_3 là liên kết độc lập với nhau;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkylen})-$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;



trong đó Y là -N-, -O- hoặc $-S(=O)_2-$,

a đến d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2,

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

khi Y là -N-, thì R_6 và R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_7 \text{ xycloalkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S,

và khi Y là -O- hoặc $-S(=O)_2-$, thì R_6 và R_7 là không,

R_8 và R_9 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể được thế bởi $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$;

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

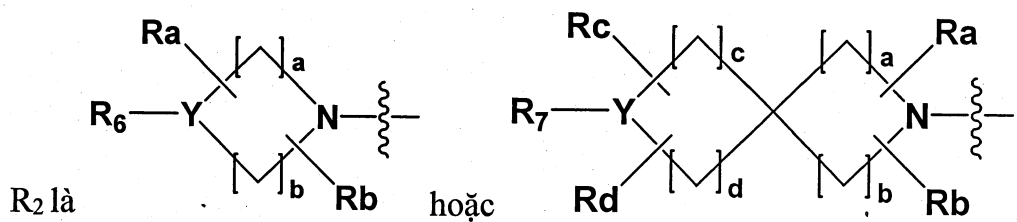
3. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 2, trong đó:

L_1 hoặc L_3 là liên kết độc lập với nhau;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkylen})-$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;



trong đó Y là -N- hoặc $-S(=O)_2-$,

a đến d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2,

Ra đến Rd độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

khi Y là -N-, thì R_6 và R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_7 \text{ xycloalkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S,

và khi Y là $-S(=O)_2-$, thì R_6 và R_7 là không;

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

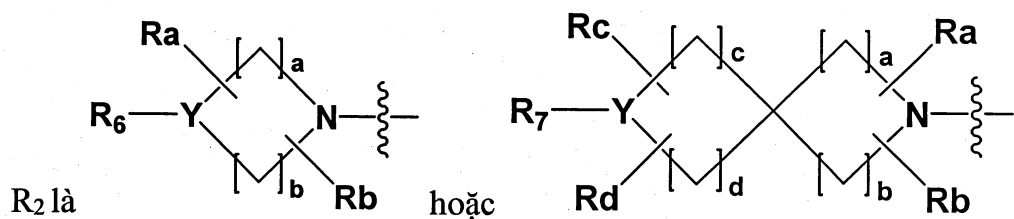
4. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 3, trong đó:

L_1 hoặc L_3 là liên kết độc lập với nhau;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkylen})-$;

$Z_1 - Z_4$ độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;



trong đó Y là -N- hoặc $-S(=O)_2-$,

a và b là 2, c và d là 1,

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

khi Y là -N-, thì R_6 và R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_7 \text{ xycloalkyl})$ hoặc $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S,

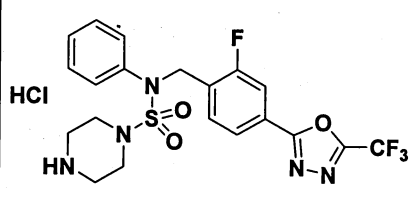
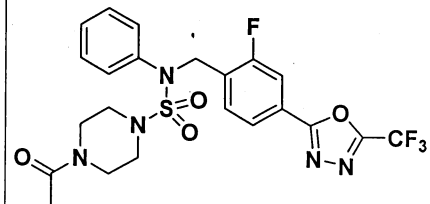
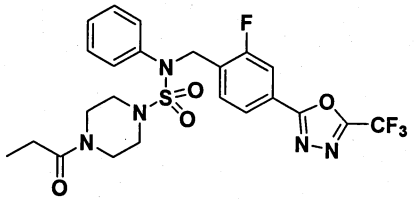
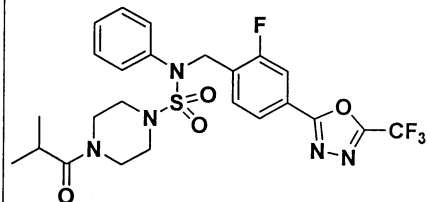
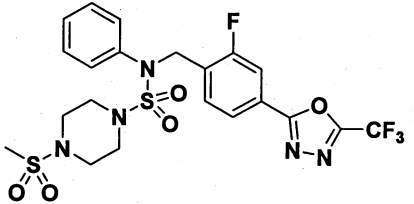
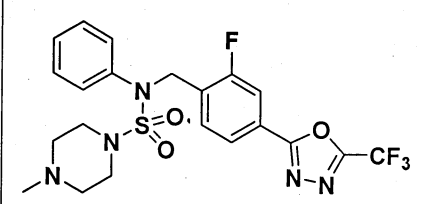
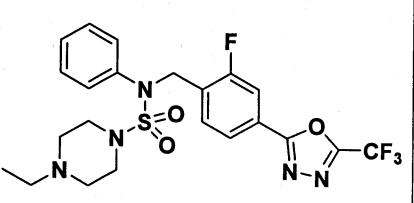
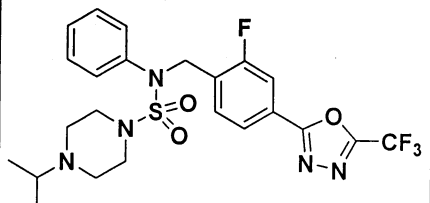
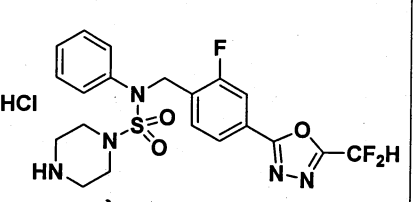
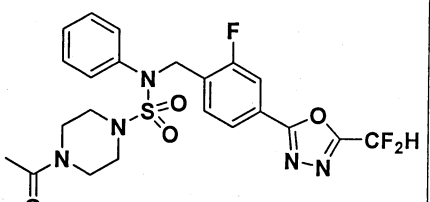
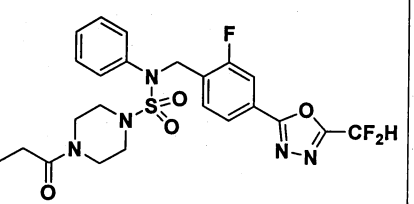
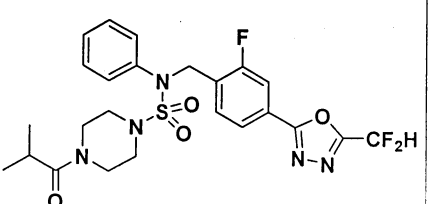
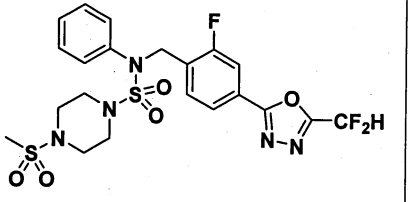
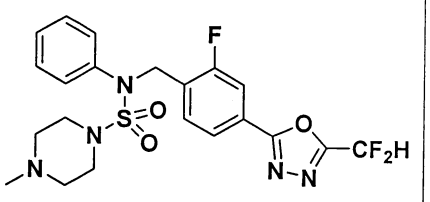
và khi Y là $-S(=O)_2-$, thì R_6 và R_7 là không;

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -F; và

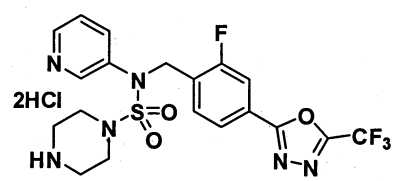
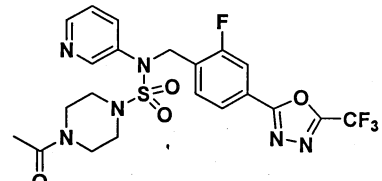
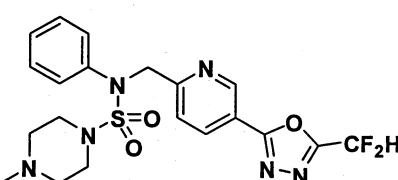
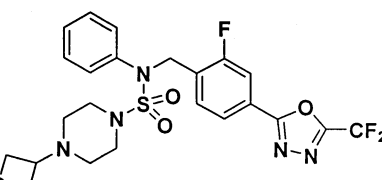
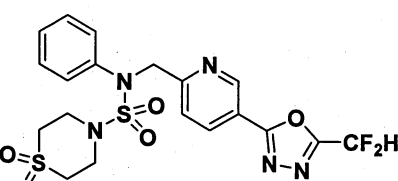
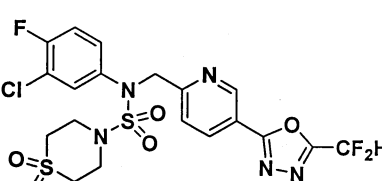
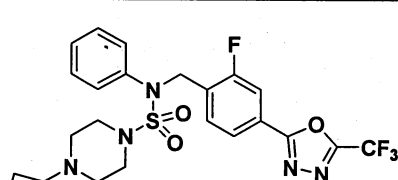
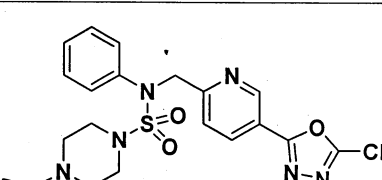
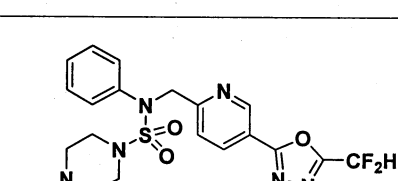
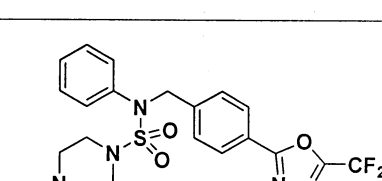
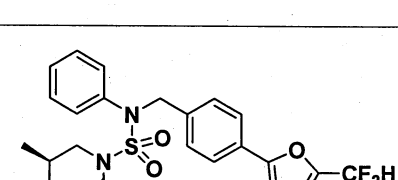
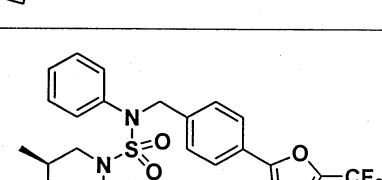
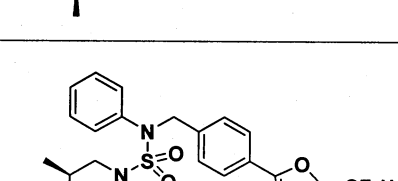
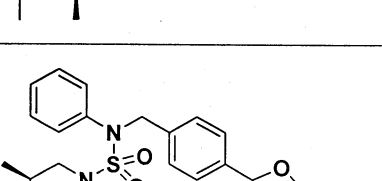
X là F hoặc Cl.

5. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	11198		2	11199	

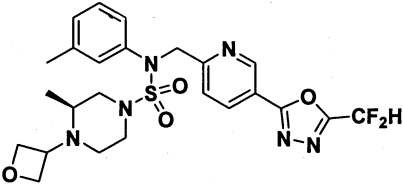
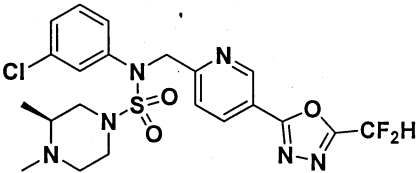
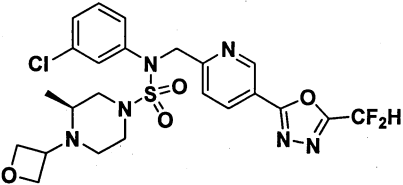
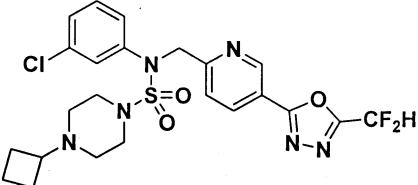
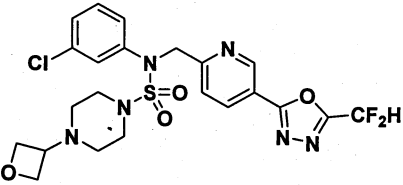
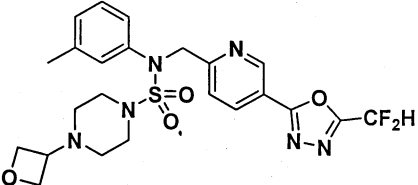
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
3	11293		4	11294	
5	11295		6	11296	
7	11297		8	11298	
9	11299		10	11300	
11	11301		12	11302	
13	11303		14	11304	
15	11305		16	11306	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
17	11307		18	11308	
19	11309		20	11310	
21	11311		22	11312	
23	11313		24	11314	
25	11315		26	11316	
27	11317		28	11318	
29	11319		30	11320	

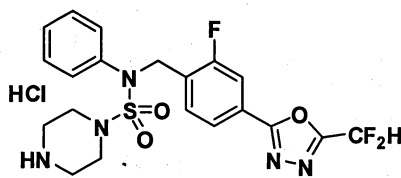
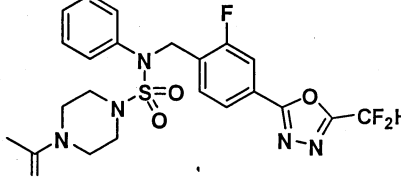
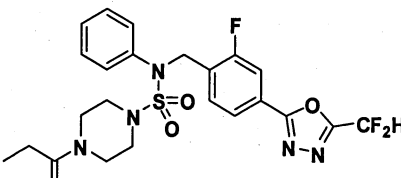
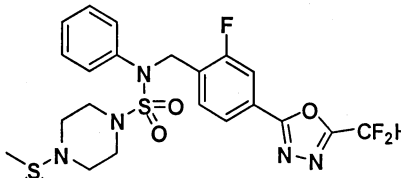
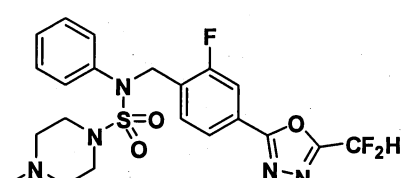
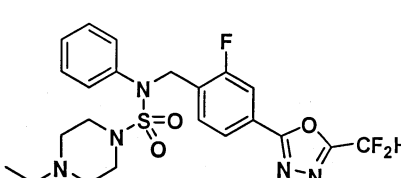
Vi dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Vi dụ	Hợp chất	Cấu trúc
31	11321		32	11322	
33	11363		34	11379	
35	11440		36	11498	
37	11527		38	11528	
39	11574		40	11575	
41	11640		42	11641	
43	11642		44	11643	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
45	11644		46	11651	
47	11652		48	11653	
49	11654		50	11659	
51	11660		52	11661	
53	11662		54	11670	
55	11671		56	11672	
57	11673		58	11674	

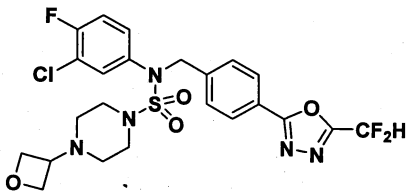
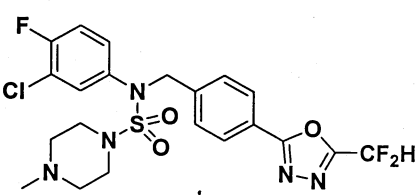
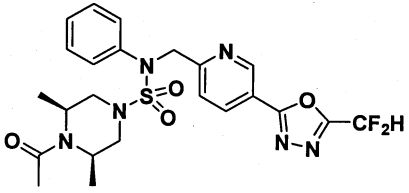
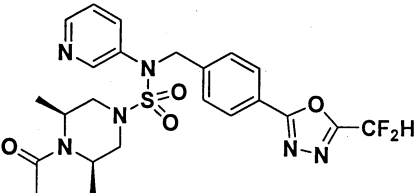
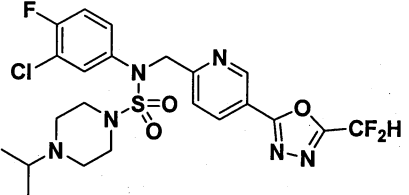
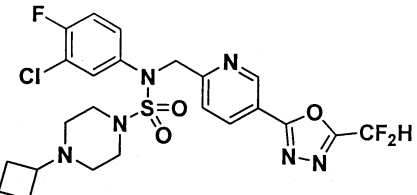
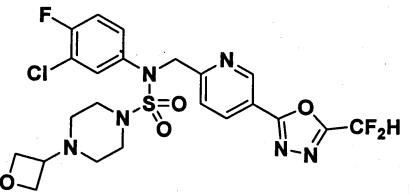
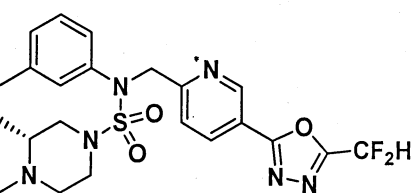
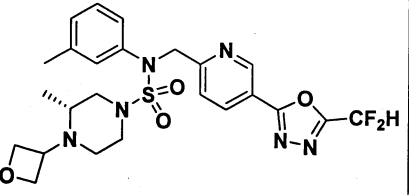
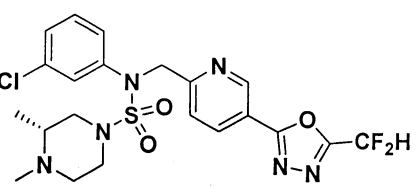
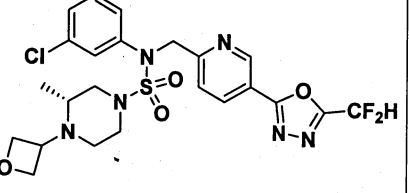
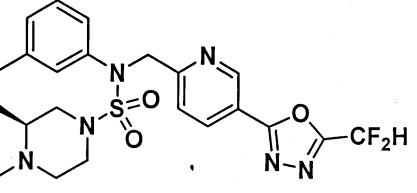
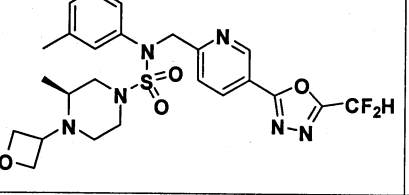
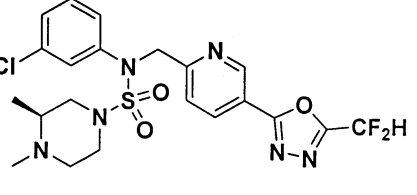
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
59	11702		60	11704	
61	11713		62	11714	
63	11787		64	11788	
65	11789		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	

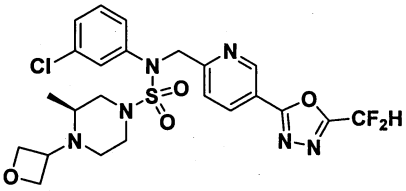
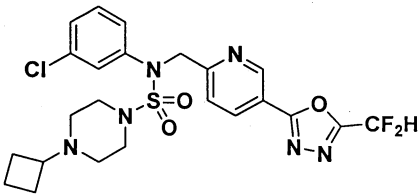
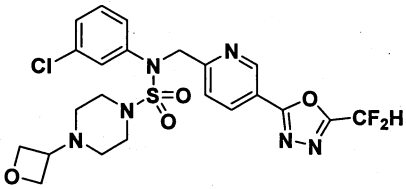
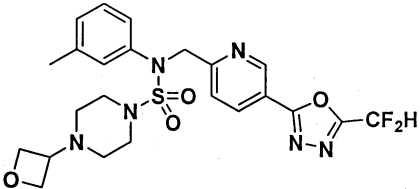
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
71	11828		72	11829	
73	11830		74	11831	
75	11832		76	11833	

6. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

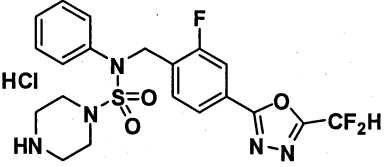
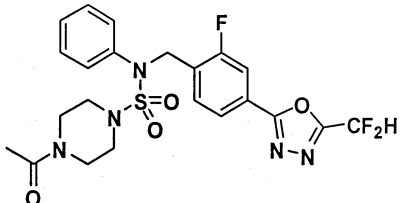
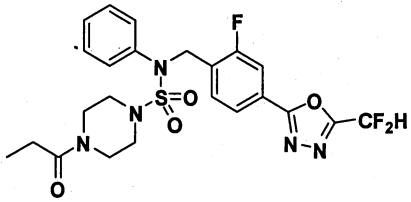
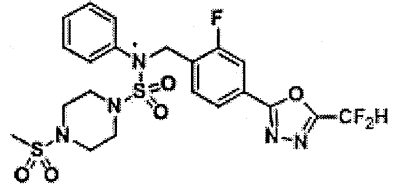
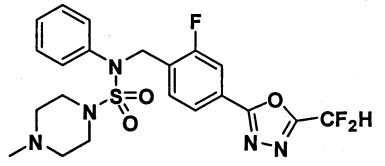
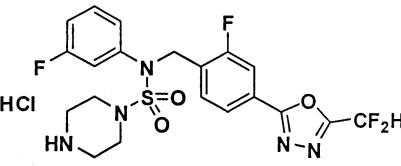
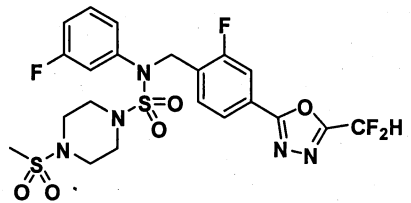
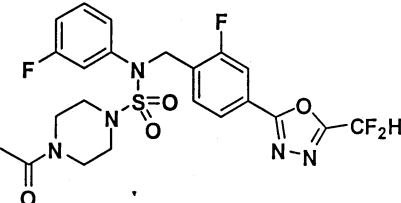
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
11	11301		12	11302	
13	11303		15	11305	
16	11306		17	11307	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
18	11308		23	11313	
24	11314		25	11315	
26	11316		28	11318	
31	11321		33	11363	
34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
40	11575		42	11641	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
48	11653		49	11654	
50	11659		53	11662	
54	11670		55	11671	
56	11672		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
73	11830		74	11831	
75	11832		76	11833	

7. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 6, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
11	11301		12	11302	
13	11303		15	11305	
16	11306		23	11313	
24	11314		25	11315	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
26	11316		33	11363	
34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
42	11641		49	11654	
50	11659		54	11670	
55	11671		56	11672	
68	11825		72	11829	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
73	11830		74	11831	
75	11832				

8. Dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deacetylaza, dược phẩm bao gồm thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ 1-7.