



(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)



1-0026753

(51)⁷ C07D 401/06; C07D 403/06; C07D
257/04

(13) B

(21) 1-2016-03455

(22) 19/03/2015

(86) PCT/US2015/021527 19/03/2015

(87) WO 2015/143192 A1 24/09/2015

(30) 61/955,680 19/03/2014 US

(45) 25/12/2020 393

(43) 26/12/2016 345A

(73) VPS-3, Inc. (US)

4505 Emperor Boulevard., Suite 300 Durham, NC 27703, United States of America.

(72) HOEKSTRA, William, J. (US); CHOY, Nakyeon (US); DEAMICIS, Carl (US);
KNUEPPEL, Daniel (US); RENGHA, Jim (US); SULLENBERGER, Michael, T (US);
WHITEKER, Greg (US); ZHU, Yuanming (US); GUSTAFSON, Gary, D. (US).

(74) Công ty Luật TNHH quốc tế BMVN (BMVN INTERNATIONAL LLC)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 2-(2,4-ĐIFLOPHENYL)-1,1-ĐIFLO-1-(5-ĐƯỢC THỂ-PYRIDIN-2-YL)-3-(1H-TETRAZOL-1-YL)PROPAN-2-OL

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thể-pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol và 1-(2,4-điflophenyl)-2,2-điflo-2-(5-được thể-pyridin-2-yl)etanon và các quy trình để điều chế các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

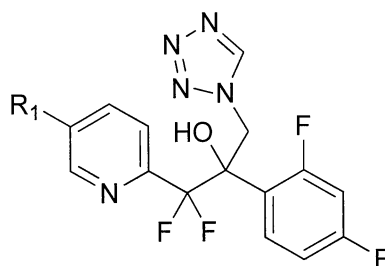
Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thế-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol và quy trình để điều chế hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế còn đề cập đến hợp chất 1-(2,4-điflophenyl)-2,2-điflo-2-(5-được thế-pyridin-2-yl)etanon và quy trình để điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 13/527,387, 13/527,426 và 13/528,283 mô tả một số hợp chất ức chế metaloenzym và việc sử dụng chúng làm các chất diệt nấm. Rõ ràng là việc bộc lộ mỗi đơn sáng chế này được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Mỗi đơn sáng chế này mô tả các phương pháp khác nhau để tạo ra các chất diệt nấm ức chế metaloenzym. Có thể có lợi nếu tạo ra các phương pháp trực tiếp và hiệu quả hơn để điều chế các chất diệt nấm ức chế metaloenzym và các hợp chất có liên quan, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc các chất trung gian hóa học mà chúng làm tăng hiệu quả về thời gian và chi phí.

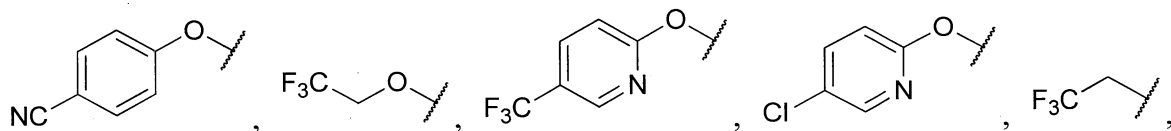
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thế-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol và 1-(2,4-điflophenyl)-2,2-điflo-2-(5-được thế-pyridin-2-yl) etanon và các quy trình để điều chế các hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình để điều chế hợp chất có công thức VI:



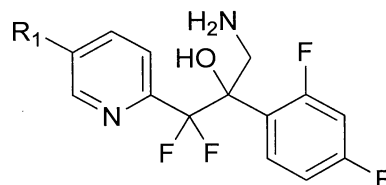
(VI)

trong đó R₁ được chọn từ:



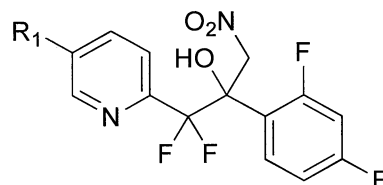
và Br,

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức V tiếp xúc với triethyl orthoformat và natri azit với sự có mặt của axit axetic.



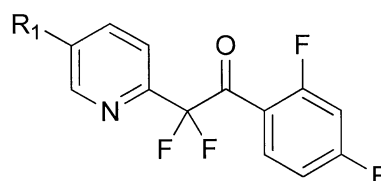
(V)

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức V có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức IV tiếp xúc với kim loại và axit được chọn từ axit axetic và axit clohydric.



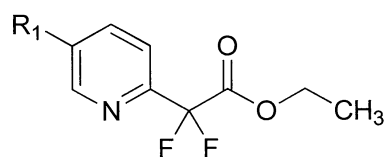
(IV)

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức IV có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức III tiếp xúc với nitrometan và bazơ.



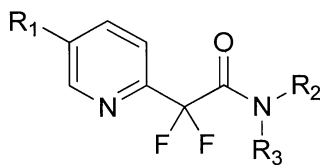
(III)

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức III có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức II tiếp xúc với chất phản ứng kim loại hữu cơ đã được tạo trước.



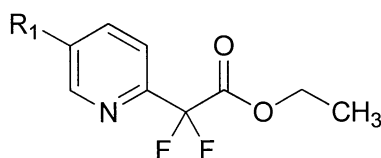
(II)

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức III có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức IIa tiếp xúc với chất phản ứng kim loại hữu cơ đã được tạo trước.



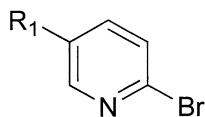
(IIa)

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức IIa có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức II tiếp xúc với amin, axit Lewis, và dung môi.



(II)

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức II có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức I tiếp xúc với etyl 2-brom-2,2-difloaxetat và kim loại.



(I)

Thuật ngữ “xyano” có nghĩa là nhóm thế $-C\equiv N$.

Thuật ngữ “hydroxyl” có nghĩa là nhóm thế $-OH$.

Thuật ngữ “amino” có nghĩa là nhóm thế $-NH_2$.

Thuật ngữ “alkylamino” có nghĩa là nhóm thế $-N(H)-R$.

Thuật ngữ “đialkylamino” có nghĩa là nhóm thế $-NR_2$.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử halogen, được xác định là F, Cl, Br, và I.

Thuật ngữ “nitro” có nghĩa là nhóm thế $-NO_2$.

Thuật ngữ “axit Lewis” có nghĩa là hợp chất bất kỳ là chất nhận cặp electron.

Thuật ngữ “kim loại hữu cơ” có nghĩa là hợp chất hữu cơ chứa kim loại, đặc biệt là hợp chất trong đó nguyên tử kim loại liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon.

Trong toàn bộ bản mô tả này, khi đề cập đến các hợp chất có công thức VII, VI, V, và IV cũng có nghĩa bao gồm các chất đồng phân quang học và các muối. Cụ thể, nếu các hợp chất có công thức VII, VI, V, và IV chứa nhóm alkyl mạch phân nhánh, điều đó được hiểu là các hợp chất như vậy bao gồm các chất đồng phân quang học và các raxemat của các hợp chất này. Ví dụ, các muối có thể bao gồm: hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, và các chất tương tự. Ngoài ra, các hợp chất có công thức VII, VI, V, và IV có thể bao gồm các dạng hỗn biến.

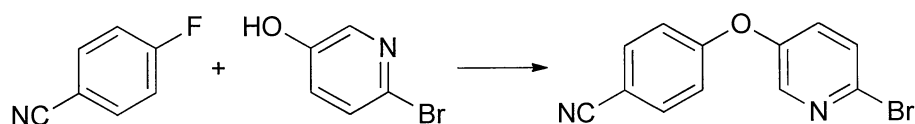
Một số hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều chất đồng phân. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá rằng một chất đồng phân có thể hoạt động hơn so với chất đồng phân khác. Các cấu trúc được mô tả trong bản mô tả sáng chế này chỉ được vẽ một dạng hình học để cho rõ ràng, tuy nhiên nhằm thể hiện tất cả các dạng hình học và dạng hỗn biến của phân tử này.

Các phương án được mô tả trên đây chỉ để ví dụ, và người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra, hoặc sẽ có thể xác định một số hợp chất, vật liệu và quy trình cụ thể tương đương, bằng cách sử dụng thử nghiệm thông thường. Các giá trị tương đương như vậy được coi là thuộc phạm vi của sáng chế và bao hàm trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các 2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-được thế-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol và 1-(2,4-diflophenyl)-2,2-diflo-2-(5-được thế-pyridin-2-yl)etanon được đề xuất ở đây có thể được điều chế từ 6-brompyridin-3-ol như được thể hiện trong các ví dụ từ 1 đến 8.

Ví dụ 1: Điều chế 4-((6-brompyridin-3-yl)oxy)benzonitril (1)



Phương pháp A: Bổ sung thêm xesi cacbonat (14,04g, 43,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-brompyridin-3-ol (5,0g, 28,7mmol) và 4-flobenzonitril (3,48g, 28,7mmol) trong DMSO khan (57,5ml) trong nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 75°C trong 18

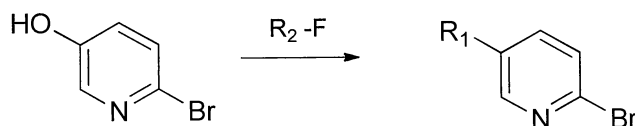
giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước đá. Điều chỉnh độ pH để cho dung dịch có tính axit nhẹ (độ pH=6) bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N. Lọc chất kết tủa tạo thành và rửa bằng nước, sau đó rửa bằng lượng nhỏ ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu (6,292g, 76%).

Phương pháp B: Bổ sung thêm Cs_2CO_3 (32,5g, 120mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-brompyridin-3-ol (17,3g, 100mmol) và 4-flobenzonitril (12,1g, 120mmol) trong DMF (150ml) trong nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85°C đến 90°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 10 giờ đến 15 giờ. HPLC chứng tỏ phản ứng kết thúc. Thêm nước (450ml) vào hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 15°C (bể nước đá) để kết tủa sản phẩm. Lọc chất kết tủa tạo thành, rửa bằng axetonitril-nước (theo tỷ lệ 1:4) và nước, và làm khô trong lò chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (25g, 91%). Sản phẩm được tạo huyền phù đặc trong EtOH (50ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 3 giờ để loại bỏ sản phẩm phụ. Lọc dịch huyền phù để thu gom hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (23,5g, 85%).

Phản ứng này cũng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 1, Phương pháp A với ngoại trừ là sử dụng kali cacbonat thay cho xesi cacbonat.

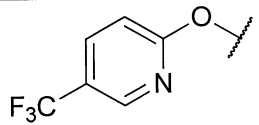
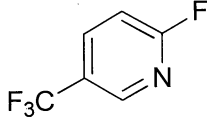
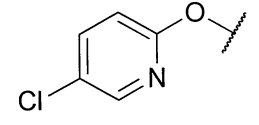
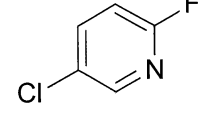
Các hợp chất 1-3 sau đây trong Bảng 1a được điều chế theo phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 1 và các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 1-3 được thể hiện trong bảng 1b.

Sơ đồ 1



Bảng 1a

Hợp chất số	R_1	Dạng bên ngoài	Điều chế như trong Ví dụ (các ví dụ):	$\text{R}_2\text{-F}$
1		Chất rắn màu nâu	Ví dụ 1, Phương pháp A và B	

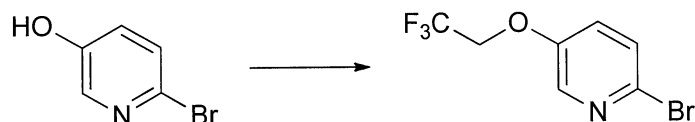
2	 <chem>COC1=CC=C(C(F)(F)F)N=C1</chem>	Chất rắn màu trắng đục	Ví dụ 1, Phương pháp B	 <chem>Fc1cc(C(F)(F)F)nc=C1</chem>
3	 <chem>COC1=CC=C(Cl)N=C1</chem>	Chất rắn màu trắng	Ví dụ 1, Phương pháp B	 <chem>Fc1cc(Cl)nc=C1</chem>

Bảng 1b

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI m/z	^1H NMR (δ) ^a	^{13}C NMR hoặc ^{19}F NMR (δ)	IR (màng mỏng) cm^{-1}
1	113	275 ($[\text{M}]^+$)	8,22 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,5, 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H)		
2			8,39 – 8,32 (m, 1H), 8,27 – 8,22 (m, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 0,5\text{Hz}$, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H)	^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164,46 (s), 149,27 (s), 145,02 (q, $J = 4,3\text{Hz}$), 143,88 (s), 139,03 – 134,92 (m), 132,18 (s), 128,54 (s), 124,81 (s), 122,54 (q, $J = 33,3\text{Hz}$), 122,12 (s), 111,83 (s)	
3		284 ($[\text{M}]^+$)	8,27 (dd, $J = 3,0, 0,6\text{Hz}$, 1H), 8,08 (dd, $J = 2,7, 0,7\text{Hz}$, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,7, 2,6\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 0,6\text{Hz}$, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 2,9\text{Hz}$, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,7, 0,7\text{Hz}$, 1H)		

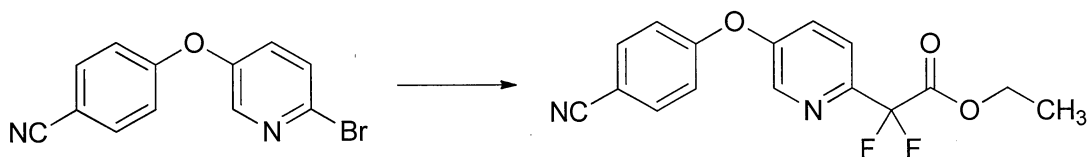
^a Tất cả dữ liệu ^1H NMR được đo trong CDCl_3 ở 400MHz trừ khi có lưu ý khác

Ví dụ 2. Điều chế 2-brom-5-(2,2,2-trifloetoxypyrđin



6-Brompyridin-3-ol (32,5g, 187mmol) và xesi cacbonat (70,6g, 217mmol) được đặt vào bình Morton ba cổ, dung tích 1L được lắp đầu dò nhiệt độ, cánh khuấy trên đầu, và phễu bổ sung trên đỉnh với đường ống nitơ. Sử dụng bể làm mát 9°C trước khi nạp chất rắn vào với DMF (325ml). Nhiệt độ tăng từ 15°C đến 20°C khi bổ sung thêm 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (30,8ml, 50,6g, 212mmol) bằng ống tiêm trong 27 phút vào hỗn hợp đồng nhất của các hợp phần khác. Khuấy dung dịch màu tím trong 1 giờ 40 phút trước khi làm lạnh lại bằng bể nước 10°C. Làm lạnh dung dịch này xuống nhiệt độ phòng sau khi bổ sung thêm nước (650ml) vào. Chiết hỗn hợp này năm lần bằng các phần 200ml hỗn hợp hexan-etyl axetat theo tỷ lệ 3:1. Rửa lớp hữu cơ hỗn hợp ba lần bằng các phần 150ml nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Sau đó cô dầu hai lần từ các phần 100ml hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (47,21g, 99%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 3,2Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 0,6Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,7, 3,2Hz, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,9Hz, 2H); ¹⁹F NMR -73,87; Phổ khối ESI *m/z* 256 ([M+H]⁺).

Ví dụ 3: Điều chế etyl 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-đifloaxetat (5)

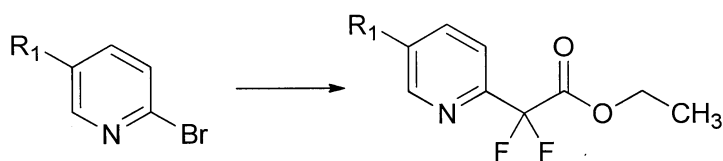


Phương pháp A: Làm khô đẳng phí 4-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)benzonitril thô bằng toluen để loại bỏ bất kỳ vết nước có thể nào từ nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp được khuấy bằng từ tính gồm etyl 2-brom-2,2-đifloaxetat (3,08ml, 23,99mmol) và đồng (2,98g, 46,9mmol) trong DMSO khan (33,7ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung thêm 4-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)benzonitril (5,57g, 20,25mmol) vào trong một phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 3 ngày. Phản ứng được xác định là hoàn thành bằng TLC. Bỏ nguồn cấp nhiệt ra và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (100ml) và khuấy trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm xelit và rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc này bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl (3x) để loại bỏ đồng còn lại bất kỳ. Làm khô dung dịch, và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo sản phẩm thô là dầu màu nâu (5,947g, 83%). Tinh chế cặn bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu trong (hai lô: (3,897g, 59,9 %, độ tinh khiết 99%) và (804mg, 11,23 %, độ tinh khiết 90%).

Phương pháp B: Hỗn hợp được khuấy bằng từ tính gồm 4-((6-brompyridin-3-yl)oxy)benzonitril (27,5g, 20mmol), etyl 2-brom-2,2-đifloaxetat (4,47g, 22mmol), đồng (2,67g, 42mmol) và axit metansulfonic (38mg, 0,4mmol) trong DMF khan (50ml) được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 45°C. Phản ứng được kết thúc bằng HPLC. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với toluen (200ml) và khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi lọc qua xelit và rửa bằng toluen bổ sung. Rửa dịch lọc bằng dung dịch NH₄Cl 20% (50ml) và nước (25ml x 2). Cô lớp hữu cơ bằng axetonitril bổ sung dưới áp suất giảm để loại bỏ nước. Cô dung dịch này và làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu nâu (5,3g, 83%).

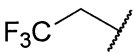
Các hợp chất 5-10 trong bảng 3a sau đây được điều chế theo phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 3 và các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 5-10 được thể hiện trong bảng 3b.

Sơ đồ 3



Bảng 3a

Hợp chất số	R ₁	Dạng bên ngoài	Được điều chế như trong ví dụ (các ví dụ):
5		Dầu màu nâu	Ví dụ 3, Phương pháp A và B
6		Dầu màu hổ phách	Ví dụ 3, Phương pháp B
7		Dầu không màu	Ví dụ 3, Phương pháp B
8		Dầu màu nâu	Ví dụ 3, Phương pháp B

9	Br	Dầu trong không màu	Ví dụ 3, Phương pháp A
10		Dầu màu vàng	Ví dụ 3, Phương pháp B

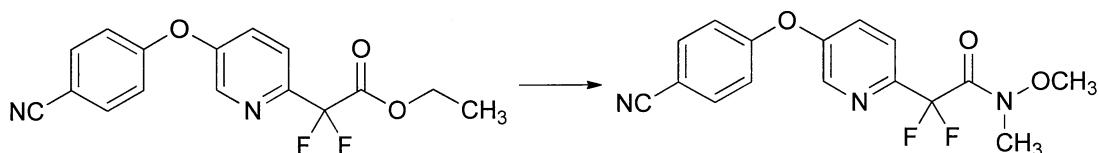
Bảng 3b

Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI m/z	^1H NMR (δ) ^a	^{13}C NMR hoặc ^{19}F NMR (δ)	IR(màng mỏng) cm^{-1}
5		319 ([M+H] ⁺)	(300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,6$, 2,7Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,39 (q, $J =$ 7,1Hz, 2H), 1,35 (t, $J =$ 7,2Hz, 3H)		2229, 1767
6		300 ([M+H] ⁺)	8,37 (dd, $J = 2,9$, 0,6Hz, 1H), 7,72 (dd, J $= 8,8$, 0,7Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,7$, 2,9Hz, 1H), 4,46 (q, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H)	^{19}F NMR -73,82 (s, 3F), -104,24 (s, 2F)	
7		363 ([M+H] ⁺)	8,54 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,48 - 8,37 (m, 1H), 8,06 - 7,93 (m, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,6$, 0,6Hz, 1H), 7,72 (dd, J $= 8,6$, 2,6Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 4,40 (q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H)		

8		328 ([M] ⁺)	8,51 (dd, $J = 2,7$, 0,7Hz, 1H), 8,10 (dd, J $= 2,7$, 0,7Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,7$, 0,7Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,6$, 2,6Hz, 1H), 7,01 (dd, J $= 8,7$, 0,7Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)		
9		281 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (dd, $J =$ 2,23, 0,57Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,4$, 2,3Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,4$, 0,7Hz, 1H), 4,37 (q, $J =$ 7,1Hz, 2H), 1,33 (t, $J =$ 7,1Hz, 3H)	¹⁹ F NMR -105,2 (s)	
10			8,59 (s, 1H), 7,85 (dd, J $= 8,2$, 1,4Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,48 (q, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)		2990, 1768

^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400 MHz trừ khi được lưu ý khác

Ví dụ 4: Điều chế 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-điflo-*N*-metoxy-*N*-metylxetamit (11)

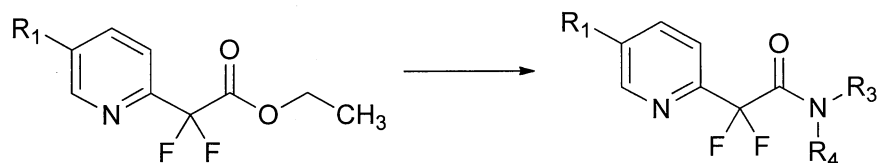


Nạp *N,O*-đimetylhydroxylamin hydroclorua (6,15g, 63mmol) và điclometan (63ml) vào bình đáy phẳng ba cổ dung tích 1L được lắp cánh khuấy trên đầu, đầu dò nhiệt độ, đầu nạp nitơ, và phễu bổ sung và làm lạnh trong bể nước đá. Dung dịch chứa đimetyl nhôm clorua (63ml, 63mmol, dung dịch 1M trong hexan) được bổ sung thêm từ từ vào để giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này nhỏ hơn 15°C. Khi bổ sung hết, tháo bỏ

bể nước đá ra và làm ẩm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm dung dịch chứa ethyl 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-đifloaxetat (13,37g, 42mmol) trong CH_2Cl_2 (21ml) vào trong thời gian từ 5 phút đến 10 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 3 giờ đến 5 giờ và phản ứng được thực hiện cho đến kết thúc như được chỉ báo bởi HPLC. Làm mát hỗn hợp phản ứng này xuống 5°C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung thêm từ từ dung dịch kali natri tartrat 10% (400ml). Sau khi bổ sung thêm kali natri tartrat, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi tách lớp hữu cơ, chiết lớp dung dịch nước bằng CH_2Cl_2 bổ sung. Rửa các lớp hữu cơ hỗn hợp bằng dung dịch NaHCO_3 10% và nước. Cô lớp hữu cơ và thay thế bằng heptan để hóa rắn sản phẩm. Lọc sản phẩm, rửa bằng heptan và làm khô qua đêm trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn màu vàng nhạt (12g, 86%).

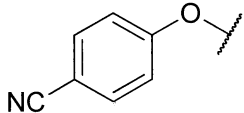
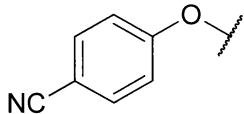
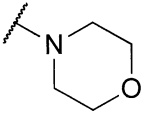
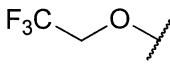
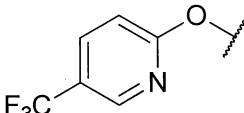
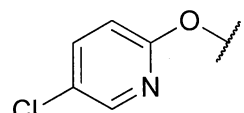
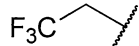
Các hợp chất 11-18 trong bảng 4a sau đây được điều chế theo phản ứng được mô tả trong sơ đồ 4 và các quy trình được mô tả trong ví dụ 4. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 11-18 được thể hiện trong bảng 4b.

Sơ đồ 4.



Bảng 4a

Hợp chất số	R_1	$-\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$	Dạng bên ngoài	Được điều chế trong ví dụ (các ví dụ):
11		$-\text{N}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)$	Chất rắn màu vàng nhạt	Ví dụ 4
12		$-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$	Dầu	Ví dụ 4

13		$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	Dầu	Ví dụ 4
14			Dầu trong	Ví dụ 4
15		$-\text{N}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)$	Chất rắn màu trắng đục	Ví dụ 4
16		$-\text{N}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)$	Chất rắn màu vàng nhạt	Ví dụ 4
17		$-\text{N}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)$	Chất rắn màu vàng	Ví dụ 4
18		$-\text{N}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)$	Dầu	Ví dụ 4

Bảng 4b

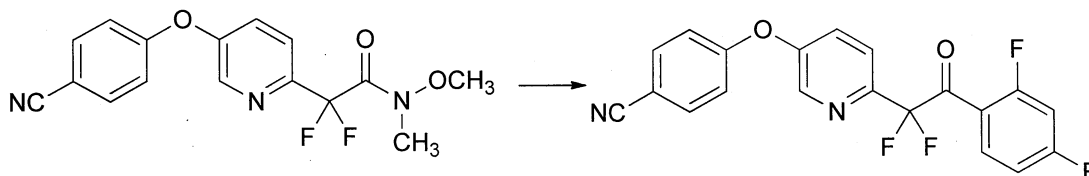
Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI m/z	^1H NMR (δ) ^a	^{13}C NMR hoặc ^{19}F NMR (δ)	IR(màng mỏng) cm^{-1}
11	101	334	8,42 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,10 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)		
12		319	8,45 (dd, $J = 2,8, 0,7\text{Hz}$, 1H), 7,81 – 7,63 (m, 3H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 1,9\text{Hz}$, 3H), 3,07 (t, $J = 0,8\text{Hz}$, 3H)	^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -97,58 (s)	

13		346	8,45 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,49 (dd, $J = 12,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,10 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 1,20 (m, 6H)	162,28, 159,65, 153,10, 148,85, 141,36, 134,53, 127,39, 122,22, 118,95, 118,23, 114,24, 107,89, 42,24, 41,73, 14,16, 12,27	
14		359	(300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,7, 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,11 (m, 2H), 3,70 (m, 8H)		
15		315 ([M+H] ⁺)	8,34 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,7, 2,9\text{Hz}$, 1H), 4,46 (q, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,27 (s, 3H)	¹⁹ F NMR -73,79 (s, 3F), - 100,76 (s, 2F)	
16		378 ([M+H] ⁺)	8,52 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,46 – 8,38 (m, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,6, 0,4\text{Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,6$, 2,5Hz, 1H), 7,15 (d, $J =$ 8,6Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)		
17		343 ([M] ⁺)	8,49 (dd, $J = 2,6, 0,8\text{Hz}$, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,6$, 0,7Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (dd, $J =$ 8,6, 2,6Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,7, 0,7\text{Hz}$, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)		

18		299 ([M+H] ⁺)	8,56 (s, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 1H), 3,46 (m, 5H), 3,28 (s, 3H)		
----	--	------------------------------	--	--	--

^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400MHz trừ khi được lưu ý khác.

Ví dụ 5: Điều chế 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy) benzonitril (19)



Bổ sung thêm một phần dung dịch chứa 1-brom-2,4-điflobenzen (19,30g, 11,3ml, 100mmol) trong THF (25ml) ở 45°C vào hỗn hợp được khuấy bằng từ tính gồm magie (2,43g, 100mmol) trong THF (50ml) trong môi trường khí N₂. Khuấy dung dịch này trong 0,5 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 55°C và làm mát xuống 30°C. Phần còn lại của dung dịch được thêm từ từ vào trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 40°C, và sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian từ 1 giờ đến 2 giờ nữa ở nhiệt độ phòng.

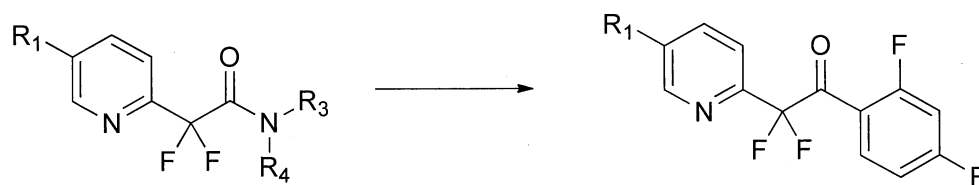
Bổ sung thêm từ từ dung dịch Grignard mới được điều chế nêu trên vào dung dịch chứa 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-điflo-*N*-metoxy-*N*-metylaxetamit (16,6g, 50mmol) trong THF (75ml) ở 0°C, và sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 0,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng bởi HPLC, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống 5°C (bể nước đá), sau đó bổ sung thêm dung dịch HCl 6N (10ml) và dung dịch NH₄Cl 20% (200ml). Chiết sản phẩm bằng CH₂Cl₂ (400ml). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl 20% bổ sung, dung dịch K₂CO₃ 10% và nước. Cô lớp hữu cơ được tách ra và thay thế bằng EtOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,3g, 100%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phản ứng này cũng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 5 với ngoại trừ là tạo chất phản ứng arylmagie bromua bằng cách cho aryl bromua tác dụng với isopropylmagie clorua.

Các hợp chất 19-23 sau đây trong bảng 5a được điều chế theo phản ứng được mô

tả trong Sơ đồ 5 và các quy trình được mô tả trong Ví dụ 5. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 19-23 được thể hiện trong bảng 5b.

Sơ đồ 5



Bảng 5a

Hợp chất số	R ₁	Dạng bên ngoài	Được điều chế như trong ví dụ (các ví dụ):
19		Chất rắn màu vàng	Ví dụ 5
20		Chất rắn màu hổ phách	Ví dụ 5
21		Dầu màu nâu	Ví dụ 5
22		Dầu màu nâu	Ví dụ 5
23		Dầu màu vàng	Ví dụ 5

Bảng 5b

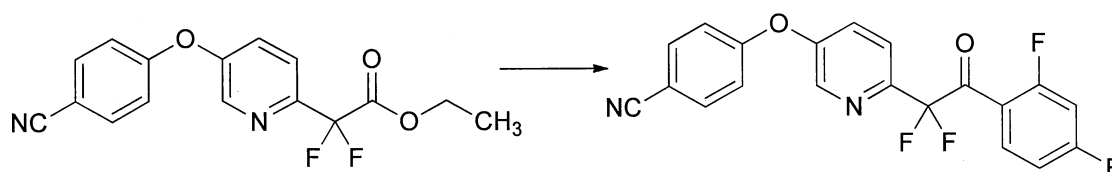
Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI <i>m/z</i>	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR hoặc ¹⁹ F NMR (δ)	IR (màng mỏng) cm ⁻¹
-------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------------------	--	---------------------------------

19		387 ([M+H] ⁺)	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 2,7Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,7Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,7Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 8,6, 2,4Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -99,13 (d, <i>J</i> = 13,5Hz), -100,67 (d, <i>J</i> = 14,9Hz), -101,82 (dd, <i>J</i> = 28,5, 14,2Hz)	
20		368 ([M+H] ⁺)	8,29 (d, <i>J</i> = 2,8Hz, 1H), 8,04 (td, <i>J</i> = 8,4, 6,4Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,9Hz, 1H), 6,99 (dddd, <i>J</i> = 8,7, 7,6, 2,4, 0,9Hz, 1H), 6,82 (ddd, <i>J</i> = 11,0, 8,6, 2,4Hz, 1H), 4,45 (q, <i>J</i> = 7,8Hz, 2H)		
21		431 ([M+H] ⁺)	8,53 - 8,37 (m, 1H), 8,09 (td, <i>J</i> = 8,4, 6,6Hz, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,6Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 1H), 6,84 (ddd, <i>J</i> = 11,0, 8,7, 2,4Hz, 1H)		
22		396 ([M] ⁺)	8,44 (dd, <i>J</i> = 2,6, 0,7Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,7Hz, 1H), 7,72 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 4,4, 2,6Hz, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,84 (ddd, <i>J</i> = 11,0, 8,7, 2,4Hz, 1H)		

23	352 ([M+H] ⁺)	8,51 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,7Hz, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,9Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,83 (ddd, <i>J</i> = 10,8, 8,6, 2,4Hz, 1H), 3,46 (q, <i>J</i> = 10,4Hz, 2H)		
----	------------------------------	--	--	--

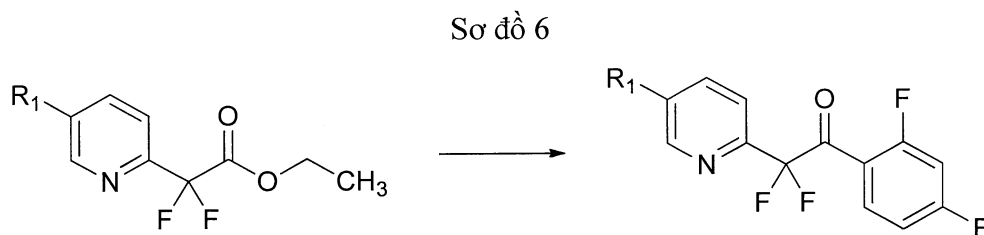
^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400MHz trừ khi được lưu ý khác

Ví dụ 6. Điều chế 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (19)

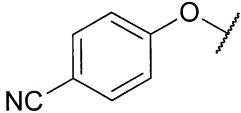


Bổ sung thêm từ từ *n*-butyllithi (2,5M trong các hexan, 3,27ml, 8,17mmol) vào hỗn hợp được khuấy bằng từ tính gồm 1-brom-2,4-điflobenzen (0,923ml, 8,17mmol) trong Et₂O (21ml) dưới môi trường khí N₂ ở -78°C. Sau khi bổ sung hết, bổ sung thêm ethyl 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-đifloaxetat (2,00g, 6,28mmol) trong Et₂O (15ml) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60 °C đến -50 °C trong 1h. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 2N cho đến khi hỗn hợp phản ứng có tính axit. Để làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, và sau đó, kiểm hóa hỗn hợp này bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO₃. Tách các lớp, và chiết lớp dung dịch nước bằng Et₂O. Làm khô pha hữu cơ hỗn hợp (MgSO₄) và cô. Làm khô sản phẩm thô trên thiết bị cô quay chân không trong 4 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu vàng (2,515g, 88%).

Các hợp chất 19 và 25 trong bảng 6a được điều chế theo phản ứng được mô tả trong sơ đồ 6 và các quy trình được mô tả trong ví dụ 6. Dữ liệu đặc tính đối với hợp chất 25 được thể hiện trong bảng 6b.



Bảng 6a

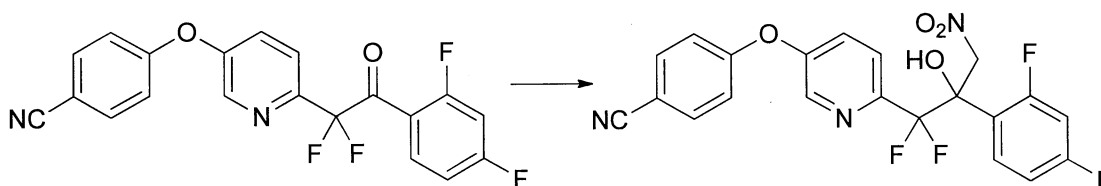
Hợp chất số	R ₁	Dạng bên ngoài	Được điều chế như trong ví dụ (các ví dụ):
19		Chất rắn màu vàng	Ví dụ 6
25	Br	Chất rắn màu trắng	Ví dụ 6

Bảng 6b

Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI <i>m/z</i>	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR hoặc ¹⁹ F NMR (δ)	IR (màng mỏng) cm ⁻¹
25		349 ([M+1] ⁺)	8,67 – 8,58 (m, 1H), 8,10 – 7,99 (m, 2H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,4Hz, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 1H), 6,83 (ddd, <i>J</i> = 10,7, 5,5, 1,4Hz, 1H)		

^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400MHz trừ khi được lưu ý khác

Ví dụ 7. Điều chế 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-nitropropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (26)



Phương pháp A: Bổ sung thêm kali cacbonat (0,285g, 2,063mmol) vào dung dịch được khuấy bằng từ tính chứa 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy) benzonitril (0,385g, 0,897mmol) trong nitrometan (1,016ml, 18,84mmol) trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 40°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng axit axetic (2,0ml) trong nước (15ml). Chiết hỗn hợp này bằng Et₂O, và rửa pha hữu cơ hỗn hợp bằng nước muối, dung dịch nước bão hòa NaHCO₃, và nước, làm khô (MgSO₄) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu vàng (427mg, 99 %).

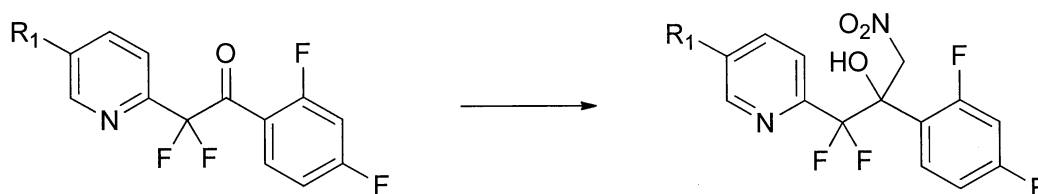
Phương pháp B: Nạp nitrometan (9,16g, 150mmol) vào hỗn hợp gồm 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (50mmol) và K₂CO₃ (6,9g, 50mmol) trong EtOH (150ml, 190 proof (95%)) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp huyền phù này ở nhiệt độ phòng. Bổ sung thêm dung dịch NH₄Cl 20% (150ml) vào hỗn

hợp phản ứng đã được làm lạnh xuống -10°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này cho đến khi tạo thành chất rắn, sau đó bổ sung thêm dung dịch NH_4Cl 20% (300ml). Khuấy hỗn hợp huyền phù này trong thời gian từ 1 đến 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Tách sản phẩm bằng cách lọc và rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,3g, 86%).

Phản ứng này cũng được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 7, phương pháp A với ngoại trừ là sử dụng kali hydroxit thay cho kali cacbonat và sử dụng dimetylformamit làm dung môi thay cho nitrometan nguyên chất.

Các hợp chất 26-31 sau đây trong bảng 7a được điều chế theo phản ứng được mô tả trong sơ đồ 7 và các quy trình được mô tả trong ví dụ 7. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 26-31 được thể hiện trong bảng 7b.

Sơ đồ 7



Bảng 7a

Hợp chất số	R ₁	Dạng bên ngoài	Được điều chế như trong ví dụ (các ví dụ):
26		Chất rắn màu trắng	Ví dụ 7, Phương pháp A và B
27		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Ví dụ 7, Phương pháp B
28		Chất rắn màu vani	Ví dụ 7, Phương pháp B
29		Dầu màu đen	Ví dụ 7, Phương pháp B
30	Br	Chất rắn màu trắng	Ví dụ 7, Phương pháp A
31		Chất rắn	Ví dụ 7, Phương pháp B

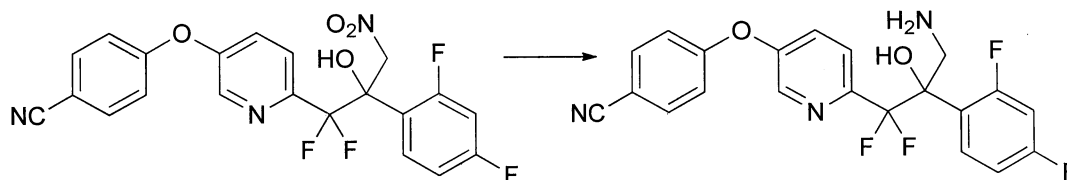
Bảng 7b

Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI m/z	^1H NMR (δ) ^a	^{13}C NMR hoặc ^{19}F NMR (δ)	IR (màng mỏng) cm^{-1}
26		448 ([M+H] ⁺)	(300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,7, 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,63 (d, $J = 12,7\text{Hz}$, 1H), 5,10 (dd, $J = 12,7, 1,7\text{Hz}$, 1H)		3337, 2229
27		429 ([M+H] ⁺)	8,35 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 8,8, 2,9\text{Hz}$, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,62 (d, $J = 12,6\text{Hz}$, 1H), 5,06 (dd, $J = 12,6, 1,6\text{Hz}$, 1H), 4,45 (q, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H)	^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ - 78,68 (br), -104,97 (dd, $J = 255,68, 15,04\text{Hz}$), -105,54 (m), -108,44 (d, $J = 7,52\text{Hz}$), -109,49 (dd, $J = 255,68, 15,04\text{Hz}$)	
28		492 ([M+1] ⁺)	8,53 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 8,41 (dd, $J = 1,5, 0,8\text{Hz}$, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,6, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,6, 2,6\text{Hz}$, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,66 (d, $J = 12,6\text{Hz}$, 1H), 5,09 (dd, $J = 12,6, 1,1\text{Hz}$, 1H)	^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ - 104,97 (d, $J = 19,7\text{Hz}$), -105,43 – -105,73 (m), -108,53 (d, $J = 9,0\text{Hz}$), -108,76 – -109,77 (m), 61,82 (s)	

29		457 ([M] ⁺)	8,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,7, 0,8$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 6,89 – 6,78 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,14 – 5,00 (m, 1H)		
30		409 ([M] ⁺)	8,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,65 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 12,8, 1,7$ Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ - 105,51 (ddd, $J = 30,0, 17,6, 9,5$ Hz), - 106,02 (dd, $J = 258,3, 17,4$ Hz), - 108,03 (d, $J = 9,5$ Hz), - 110,56 (dd, $J = 258,2, 30,5$ Hz)	
31		413 ([M+H] ⁺)	8,56 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 12,6, 1,4$ Hz, 1H), 3,46 (q, $J = 10,3$ Hz, 2H)		

^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400 MHz trừ khi được lưu ý khác

Ví dụ 8. Điều chế 4-((6-(3-amino-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (32)



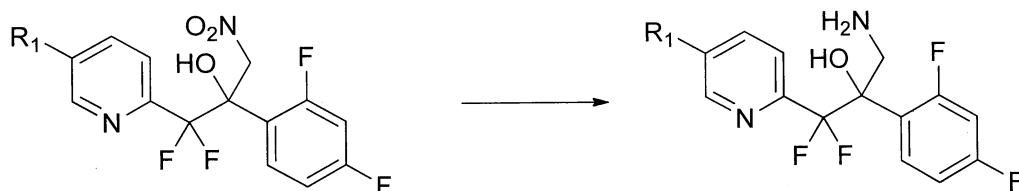
Phương pháp A. Bằng cách khử bằng bột kẽm: Bổ sung thêm bột kẽm (0,602g, 9,21mmol) vào dung dịch chứa 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-nitropropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,412g, 0,921mmol) trong axit axetic (3,68ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, phổ khối LC chứng tỏ sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit và rửa bằng axit axetic. Cô dịch lọc đến thể tích 1ml bằng cách đồng bay hơi với axetonitril và trung hòa bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 . Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ hỗn hợp (MgSO_4) và cô để tạo ra muối axit axetic của sản phẩm cần thiết. Pha loãng cạn với CH_2Cl_2 , và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 , nước muối, và sau đó làm khô (MgSO_4) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu vàng nhạt (296mg, 77 %).

Phương pháp B. Bằng cách khử bằng kẽm (II) clorua: Bổ sung thêm dung dịch chứa kẽm (II) clorua khan (0,529g, 2,79mmol) trong HCl (0,848ml, 27,9mmol) vào dung dịch được khuấy bằng từ tính chứa 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-nitropropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,208g, 0,465mmol) (có lẫn 29mg nitrometan = 0,47mmol) trong etanol (4,65ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 4 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá và trung hòa bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 . Lọc hỗn hợp này qua xelit trong khi rửa bằng EtOAc. Chiết dịch lọc bằng EtOAc, và rửa pha hữu cơ hỗn hợp bằng nước muối và nước, làm khô (MgSO_4) và cô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (0%-15% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu màu vàng nhạt (62mg, 31,9 %).

Phương pháp C. Bằng cách khử bằng bột kẽm: Bổ sung thêm từ từ dung dịch chứa 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-nitropropyl)pyridin-3-yl)oxy) benzonitril (8,95g, 20mmol) trong MeOH (160ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C vào bình (500ml) chứa kẽm Zn (13,08g, 200mmol) trong AcOH (40ml) ở 23°C trong 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH_2Cl_2 (200ml) và lọc qua xelit đã được rửa bằng CH_2Cl_2 bổ sung. Rửa dung dịch tạo thành bằng dung dịch NH_4Cl 10%. Sau khi tách, chiết lớp dung dịch nước bằng CH_2Cl_2 bổ sung. Rửa lớp hữu cơ hỗn hợp bằng dung dịch KOH 10% (100ml) và nước (50ml). Cô lớp hữu cơ bằng axetonitril, và hợp chất thô nêu ở đề mục này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất 32-37 trong bảng 8a sau được điều chế theo phản ứng được mô tả trong sơ đồ 8 và các quy trình được mô tả trong ví dụ 8. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 32-37 được thể hiện trong bảng 8b.

Sơ đồ 8



Bảng 8a

Hợp chất số	R ₁	Dạng bên ngoài	Được điều chế như trong Ví dụ (các ví dụ):
32		Bột màu vàng nhạt	Ví dụ 8, Phương pháp A, B và C
33		Dầu	Ví dụ 8, Phương pháp C
34		Dầu màu nâu nhạt	Ví dụ 8, Phương pháp C
35		Chất rắn màu vàng nhạt	Ví dụ 8, Phương pháp C
36	Br	Dầu không màu	Ví dụ 8, Phương pháp A
37		Chất rắn màu trắng	Ví dụ 8, Phương pháp C

Bảng 8b

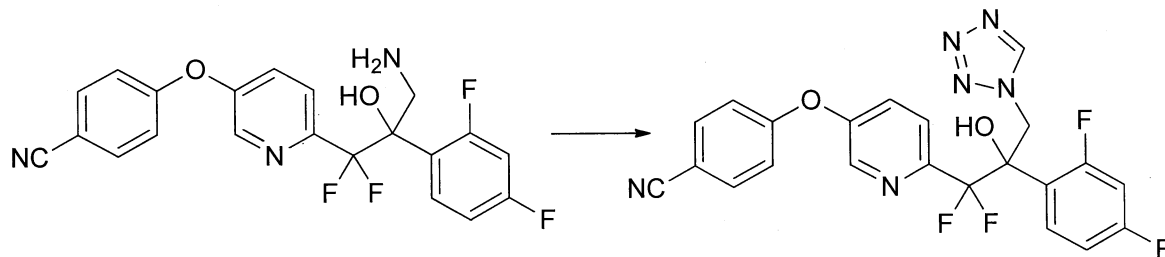
Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI <i>m/z</i>	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR hoặc ¹⁹ F NMR (δ)	IR(màng mỏng) cm ⁻¹
-------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------------------	--	--------------------------------

32		418 ([M+H] ⁺)	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (d, J = 2,6Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (app d, J = 8,6Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 2,7Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 13,7, 4,2Hz, 1H), 3,21 (d, J = 13,5Hz, 1H), 2,47 (br s, 2H)		3419, 3076, 2228
33			8,31 (d, J = 2,9Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,7, 6,6Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 6,76 (dddd, J = 14,3, 11,5, 8,5, 2,6Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,9Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 13,6, 4,4Hz, 1H), 3,22 (d, J = 13,8Hz, 1H), 1,44 – 1,07 (m, 2H)		
34		460 ([M-1] ⁻)	8,48 (d, J = 2,5Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,6, 0,8Hz, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,88 – 6,72 (m, 2H), 6,35 – 6,33 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 13,7, 4,2Hz, 1H), 3,26 (d, J = 13,7Hz, 1H), 0,9 - 1,6 (br, 2H)		

35		457 ([M] ⁺)	8,45 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J = 2,6$, 0,7Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,7$, 2,6Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,6$, 0,7Hz, 1H), 6,99 (dd, $J =$ 8,7, 0,7Hz, 1H), 6,79 (dddd, $J = 20,5$, 11,5, 8,7, 2,4Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,83 – 3,63 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 12,6\text{Hz}$, 1H), 1,47 (s, 1H)		
36		379 ([M] ⁺)	8,62 (dd, $J = 7,0$, 2,1Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,4$, 2,3Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,4$, 0,5Hz, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 2H), 3,87 (dd, $J =$ 13,7, 4,7Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 13,7\text{Hz}$, 1H), 1,0 – 1,9 (br, 2H), 0,8 – 0,9 (br, 1H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -106,15 (ddd, $J = 23,2$, 15,0, 8,3Hz), - 109,39 (dd, $J =$ 252,1, 23,3Hz), -110,47 (d, $J =$ 8,8Hz), - 110,99 (dd, $J =$ 252,2, 14,9Hz)	
37		383 ([M+H] ⁺)	8,53 – 8,49 (m, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,1$, 2,1Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 6,82 – 6,70 (m, 2H), 3,80 (dd, $J = 13,6$, 4,4Hz, 1H), 3,43 (q, $J = 10,5\text{Hz}$, 2H), 3,23 (dq, $J = 13,8$, 1,1Hz, 1H)	¹⁹ F NMR -65,75 (s, 3F), ABX: X = - 106,29 (ddd, J = 22,0, 15,9, 8,6Hz, 1F), B = -109,27 (JAB = 254,7Hz, $JBX = 21,9\text{Hz}$, 1F), -110,61 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1F), A = - 111,04 ($JAB =$ 254,7, $JAX =$ 15,9Hz, 1F)	

^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400 MHz trừ khi được lưu ý khác

Ví dụ 9. Điều chế 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (38)

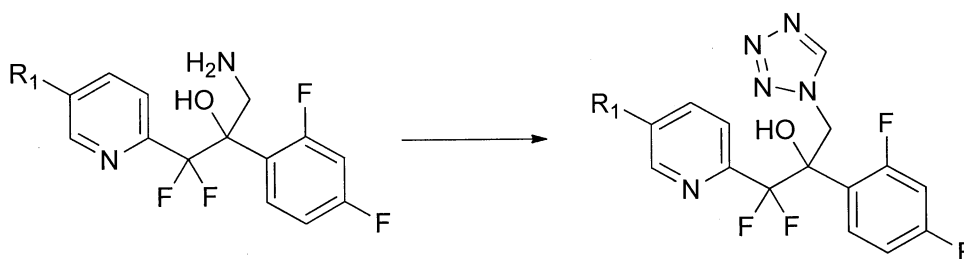


Phương pháp A: Bổ sung thêm natri azit (0,019g, 0,288mmol) và trietyl orthoformat (0,072ml, 0,431mmol) vào dung dịch được khuấy bằng từ tính chứa 4-((6-(3-amino-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,060g, 0,144mmol) trong axit axetic (0,288ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 90°C trong 5 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước và sau đó, kiểm hóa bằng cách bổ sung thêm dung dịch nước bão hòa NaHCO₃ và chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂. Làm khô pha hữu cơ hỗn hợp (MgSO₄) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng nhạt (45mg, 63,2%).

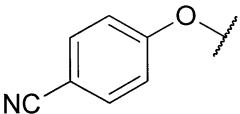
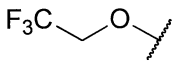
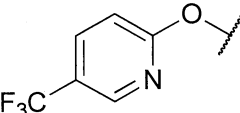
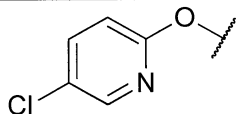
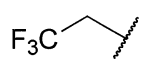
Phương pháp B: Bổ sung thêm AcOH (80ml), natri azit (2,6g, 40mmol) và trietyl orthoformat (8,89g, 60mmol) vào dung dịch được khuấy bằng từ tính chứa 4-((6-(3-amino-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (20mmol) trong axetonitril ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và đun nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C trong 20 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng bằng HPLC, cô hỗn hợp phản ứng bằng axetonitril bổ sung và MeOH. Hòa tan cặn dầu tạo thành trong MeOH (40ml), và sau đó, nạp từ từ dung dịch này vào nước (300ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy chất rắn kết tủa trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc dịch huyền phù và rửa bằng nước. Rửa bánh lọc trong chân không ở nhiệt độ phòng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9,02g, 94%).

Các hợp chất sau 38-43 trong bảng 9a được điều chế theo phản ứng được mô tả trong sơ đồ 9 và các quy trình được mô tả trong ví dụ 9. Dữ liệu đặc tính đối với các hợp chất 38-43 được thể hiện trong bảng 9b.

Sơ đồ 9



Bảng 9a

Hợp chất số	R ₁	Dạng bên ngoài	Được điều chế như trong Ví dụ (các ví dụ):
38		Chất rắn màu trắng đục	Ví dụ 9, Phương pháp A và B
39		Bột	Ví dụ 9, Phương pháp B
40		Bột màu hồng	Ví dụ 9, Phương pháp B
41		Chất rắn màu vàng sẫm	Ví dụ 9, Phương pháp B
42	Br	Dầu đặc màu nâu nhạt	Ví dụ 9, Phương pháp A
43		Thủy tinh màu vàng nhạt	Ví dụ 9, Phương pháp B

Bảng 9b

Hợp chất số	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ khối ESI <i>m/z</i>	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR hoặc ¹⁹ F NMR (δ)	IR (màng mỏng) cm ⁻¹
38		469 ([M-H] ⁻)	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,7Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,7Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 5,44 (d, <i>J</i> = 14,4Hz, 1H), 5,23 (dd, <i>J</i> = 14,4, 1,5Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -104,05 (m), -105,67 (dd, <i>J</i> = 263,9, 20,1Hz), -107,32 (dd, <i>J</i> = 264,1, 34,3Hz), -107,83 (d, <i>J</i> = 9,6Hz)	

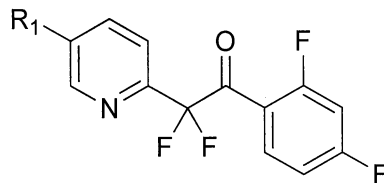
39		452 ([M+H] ⁺)	8,75 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,9Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (ddd, J = 12,0, 8,5, 2,6Hz, 1H), 6,71 – 6,62 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 14,3, 0,8Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 14,3, 1,5Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,8Hz, 2H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ - 73,68 (m), -103,79 (dd, J = 263,2, 41,46Hz), -104,93 (m), 108,00 (d, J = 11,28Hz), -110,45 (dd, J = 263,2, 41,46Hz)	
40		515 ([M+H] ⁺)	8,79 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,6, 0,8Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 2,4Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 18,4, 5,5Hz, 2H), 7,37 (td, J = 8,9, 6,5Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,82 – 6,72 (m, 1H), 6,72 – 6,62 (m, 1H), 5,64 (d, J = 14,3Hz, 1H), 5,13 (d, J = 14,4Hz, 1H)		
41	61-63	480 ([M] ⁺)	8,76 (s, 1H), 8,53 – 8,39 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 2,7, 0,7Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,6Hz, 1H), 7,71 – 7,53 (m, 2H), 7,35 (td, J = 8,9, 6,4Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,7, 0,7Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 12,0, 8,5, 2,6Hz, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 5,68 – 5,58 (m, 1H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 2,10 (s, 1H)		

42		432,11 ([M] ⁺)	8,76 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,4Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4, 2,2Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 1H), 6,72 – 6,62 (m, 1H), 5,61 (d, J = 14,3Hz, 1H), 5,12 (d, J = 14,8Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ - 103,52 – -103,97 (m), -103,96 – -104,40 (m), -107,62 (d, J = 9,7Hz), -112,16 (dd, J = 263,2, 43,0Hz)	
43		436 ([M+H] ⁺)	8,76 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 2,1Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 12,1, 8,5, 2,6Hz, 1H), 6,65 (dddd, J = 8,7, 7,5, 2,6, 0,9Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 14,3, 0,9Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 14,1, 1,4Hz, 1H), 3,45 (q, J = 10,3Hz, 2H)	¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ - 65,61 (s, 3F), ABX: X = -103,93 (ddd, J_{AX} = 41,9Hz, J_{AB} = 15,4, 9,8Hz, 1F), B = -104,75 (J_{AB} = 262,9Hz, J_{BX} = 15,5Hz, 1F), -107,91 (d, J = 9,7Hz, 1F), A = -111,65 (J_{AB} = 262,9Hz, J_{AX} = 41,6Hz, 1F)	

^a Tất cả dữ liệu ¹H NMR được đo trong CDCl₃ ở 400 MHz trừ khi được lưu ý khác

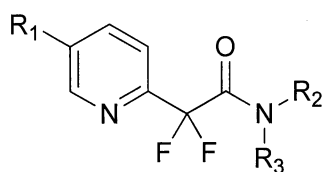
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức III bao gồm bước:

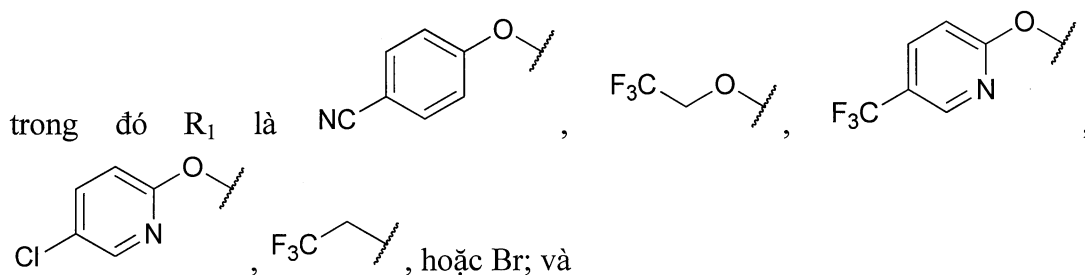


(III)

cho các hợp chất có công thức IIa tiếp xúc với chất phản ứng kim loại hữu cơ đã được tạo trước,



(IIa)



R_2 và R_3 được chọn từ $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc kết hợp với nhau để tạo thành vòng morpholin.

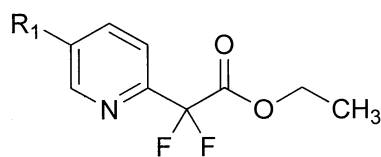
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất phản ứng kim loại hữu cơ đã được tạo trước này được tạo thành bởi phản ứng trao đổi kim loại halogen 1-brom-2,4-điflobenzen với một trong số magie, *n*-butyllithi, và isopropylmagie clorua.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước cho các hợp chất có công thức IIa tiếp xúc với chất phản ứng kim loại hữu cơ đã được tạo trước này còn bao gồm dung môi không proton.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi không proton là một trong số dietyl ete và tetrahydrofuran.

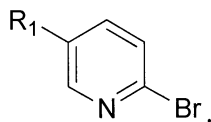
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước cho các hợp chất có công thức IIa tiếp xúc với chất phản ứng kim loại hữu cơ đã được tạo trước này được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 0°C .

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
cho các hợp chất có công thức II tiếp xúc với amin, axit Lewis, và dung môi,



(II).

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó amin được chọn từ *N,O*-đimetylhydroxylamin, đimetylamin, dietylamin và morpholin.
8. Phương pháp theo điểm 6, trong đó axit Lewis là đimetyl nhôm clorua.
9. Phương pháp theo điểm 6, trong đó dung môi là điclorometan.
10. Phương pháp theo điểm 6, trong đó bước cho các hợp chất có công thức II tiếp xúc với amin, axit Lewis, và dung môi được thực hiện theo cách để duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng nhỏ hơn 15°C.
11. Phương pháp theo điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
cho các hợp chất có công thức I tiếp xúc với etyl 2-brom-2,2-đifloaxetat và kim loại



(I)

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó kim loại là đồng.
13. Phương pháp theo điểm 11, trong đó bước cho hợp chất có công thức I tiếp xúc với etyl 2-brom-2,2-đifloaxetat và kim loại còn bao gồm dung môi.
14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó dung môi được chọn từ đimetyl sulfoxit, đimetylformamit, và các hỗn hợp của chúng.
15. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm:
cho 6-brompyridin-3-ol tiếp xúc với một trong số 5-clo-2-flopyridin và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin.
16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó bước cho 6-brompyridin-3-ol tiếp xúc với một trong số 5-clo-2-flopyridin và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin còn bao gồm bazơ.
17. Phương pháp theo điểm 16, trong đó bazơ là một trong số xesi cacbonat và kali cacbonat.
18. Phương pháp theo điểm 15, trong đó bước cho 6-brompyridin-3-ol tiếp xúc với một trong số 5-clo-2-flopyridin và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin còn bao gồm dung môi.

19. Phương pháp theo điểm 18, trong đó dung môi là một trong số dimetyl sulfoxit và dimetylformamit.
20. Phương pháp theo điểm 15, trong đó bước cho 6-brompyridin-3-ol tiếp xúc với một trong số 5-clo-2-flopyridin và 2-flo-5-(triflometyl)pyridin được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng 65°C và 100°C.
21. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước: cho 6-brompyridin-3-ol tiếp xúc với 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat.